COUNTWAY LIBRARY
HC 601B

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

4728-41
28

ZEITSCHRIFT

FÜR

KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON

H. FINKELSTEIN L. LANGSTEIN† M.v. PFAUNDLER C. v. PIRQUET† B. SALGE†

HERAUSGEGEBEN VON

R. DEGKWITZ, HAMBURG
J. DUKEN, GIESSEN
H. FINKELSTEIN, BERLIN
E. FREUDENBERG, MARBURG
E. MORO, HEIDELBERG
C. NOEGGERATH, FREIBURG I. B.
M. v. PFAUNDLER, MÜNCHEN
A. v. REUSS, WIEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, KIEL
B. DE RUDDER, GREIFSWALD

56. BAND. 6. HEFT

MIT 159 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1934

BOSTON MEDICAL
MAR 5 1963
LIBRARY

Printed in Germany.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

György, P. Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie. (Mit 7 Textabbildungen) 1

Peters, Charlotte. Hypophysentumor und thyreotropes Hormon. (Mit 4 Textabbildungen) 14

Wieland, E. Weitere Mitteilungen über Hemmung spezifischer Rachitisheilung durch exogene und endogene Faktoren. (Mit 8 Textabbildungen) . . . 19

Mayerhofer, E. Die prodromale Masernangina. Weitere Mitteilungen über ihre Klinik und Pathogenese. (Mit 1 Textabbildung) 42

Schaal, Grete. Die Beeinflussung der Vigantolwirkung durch Schilddrüsenpräparate 55

Beumer, H., und **H. Peters.** Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen 61

von Eickstedt, Ernst. Über den Einfluß der Pubertät auf die Rezidivhäufigkeit der Polyarthritis acuta 64

Toverud, Kirsten Utheim. Untersuchungen über das Knochensystem bei Neugeborenen. (Mit 4 Textabbildungen) 66

Jochims, Johannes. Untersuchungen des mechanischen Verhaltens der Hautgewebe (Cutis + Subcutis) mit einer neuen Methode. (Mit 2 Textabbildungen) 81

Siwe, Sture A. Zur Kenntnis des periodischen Erbrechens im Kindesalter. (Mit 9 Textabbildungen) 98

Herbst, Charlotte. Mikroskopische Untersuchungen der intramuralen Magennerven beim Pylorospasmus. (Mit 5 Textabbildungen) 122

Kleine Mitteilungen und Kasuistik:

v. Kiss, Paul. Ein geheilter Fall von an Diphtherie anschließendem Herzblock. (Mit 1 Textabbildung) 136

Heschl, Eva. Über einen Fall von Arhinencephalie mit Störung der Wärmeregelung. (Mit 1 Textabbildung) 140

Blotevogel, Hedwig und **Wilhelm.** Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken. (Mit 8 Textabbildungen und 7 Tabellen) 143

Biedermann, H. und **W. Hertz.** Zur Glucogenspeicherkrankheit. Klinische Beobachtungen. (Mit 5 Textabbildungen) 170

Hertz, Wilhelm. Analyse der Wuchsformen bei bisher beschriebenen Fällen von Glucogenose. (Mit 1 Textabbildung) 177

Kasahara, Michio. Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. III. Die Klinik des Bleimeningismus im Säuglingsalter . . 186

Kasahara, Michio und **Schun-Ichi Mii.** Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. IV. Die cutane Hautreaktion mit Schwefelnatrium bei infantiler Bleivergiftung. (Mit 2 Textabbildungen) 194

Peténvi, Géza. Xeroderma pigmentosum und Rachitis. (Mit 1 Textabbildung) 197

Seite

Klaften, E. und **R. Wagner.** Die galvanische Nervenerregbarkeit in der Neugeborenenperiode 201

Steinert, J. und **G. Papp.** Über Frauenmilch und Menstruation 208

Rietschel. Zur Klärung der Entstehung des alimentären Fiebers. (Mit 2 Textabbildungen) 212

Petrunkina, Anna. Über die Bilanzen von Stickstoff, Kalk, Magnesium, Phosphor und Eisen bei Kindern von 7—8 Jahren. (Mit 1 Textabbildung) . . . 219

Brock, Joachim und **August Wilhelm Brockmann.** Zur Kenntnis der Körperproportionen während des Wachstums. (Mit 2 Textabbildungen) . . . 227

Brock, Joachim und **Anneliese Malcus.** Über die Capillarresistenz im Kindesalter. (Systematische Untersuchungen des Rumpel-Leede sowie der Saugglockenwirkung auf Brust und Arm.) (Mit 2 Textabbildungen) 237

Becker, Toni, S. Bornstein und **H. Finkelstein.** Kinderekzem und äußere Hautreize. (Mit 5 Textabbildungen) 253

Schuricht, F. Normalwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der ersten Lebenszeit. (Mit 1 Textabbildung) 272

Heymann, Walter und **Elisabeth Maier.** Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen. (Bemerkungen zur gleichlautenden Arbeit von Beumer und Peters in dieser Zeitschrift) 280

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

Gerlach, Lydia. Über die Inkubationszeit des Icterus infectiosus 282

Steuermann, I. Gleichzeitiger Verlauf der epidemischen Meningitis mit Masern 284

Howe, Irmgard. Über Atropin, Respiratio insensibilis und Atropinfieber beim Säugling. (Mit 5 Textabbildungen) 287

Herder, Rudolf. Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blute bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum. (Mit 1 Textabbildung) 294

Mühlbock, O. Der Cholesteringehalt der Frauenmilch 303

Schumacher, Hans M. Über die Beziehung des Guanidins zur Tetanie. (Mit 5 Textabbildungen) 307

Richter, Martha. Tetrophantherapie bei der spinalen Kinderlähmung 319

Hamperl, H. Die anatomischen Grundlagen und die Entstehung der sog. Querschatten in den Metaphysen wachsender Knochen. (Mit 6 Textabbildungen) 324

Knott, Anneliese. Angeborener vollständiger Mangel der rechten Lunge . . 338

Inaba, Itsuyoshi und **Hisayasu Saito.** Zur diagnostischen Auswertung der Hyperlymphocytose beim Keuchhusten 345

Zoelch, Philipp. Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. (Mit besonderer Berücksichtigung der intralumbalen und Rekonvaleszenten-Serum-Therapie.) (Mit 2 Textabbildungen) 358

Gröer, Fr. v. Tuberkulosestudien. I. Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie. (Mit 1 Textabbildung) 379

Gröer, Fr. v. und **A. v. Chwalibogowski.** Tuberkulosestudien. II. Über die Abhängigkeit der Ausdehnung intracutaner Tuberkulinreaktionen von der Tuberkulinkonzentration und die dynamische Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter: Die homodyname und heterodyname Allergielage. (Mit 4 Textabbildungen) 390

Seite

Viethen, A. Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des wachsenden Organismus. (Mit 2 Textabbildungen) 400
Toepfer, D. Jodgehalt des Blutes bei Rachitis. 405
Fasold, H. Über die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge 408
Eckstein, A. und **R. Stock.** Beobachtungen über Veränderungen der Körpertemperatur bei Säuglingen und Kleinkindern während der Freiluftbehandlung. (Mit 6 Textabbildungen) 410
Schumacher, Hans M. Die chemische Zusammensetzung der Milch eines anthropoiden Affen (Orang-Utan) 415
Sauer, Ernst. Orthodiagraphische Herzvolumenbestimmungen im Kindesalter 416
Lehndorff, Heinrich. Die Erythroblastosen im Kindesalter 422
Kornmann, Verena. Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen myeloischen Leukämie. (Mit 1 Textabbildung) 440
Hiti, Max. Zur Methodik der Blutkörperchensenkungsreaktion. (Mit 4 Textabbildungen) 449
Kasahara, Michio und **Hideo Hiroshima.** Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. V. Mitteilung. Weitere Beiträge zu den röntgenologischen Knochenveränderungen bei infantiler Bleivergiftung. (Mit 6 Textabbildungen). 457
Kiss, Paul v. und **Margarete Kulcsár.** Die Veränderung des Gesamtkohlehydratgehaltes des Herzmuskels auf Wirkung des Diphtherietoxins 465
Reifarth, Käthe. Statistisch-demographische Untersuchungen zur Frühsterblichkeit und Totgeburtlichkeit (zur „perinatalen Sterblichkeit") 470
Schmerel, Fritz. Ein Fall von Agranulocytose im Säuglingsalter 480

Herzmann, Karl. Pemphigus neonatorum simplex congenitus. (Mit 1 Textabbildung) 483
Haßmann, Kurt und **Karl Herzmann.** Über die ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter. 486
Baumann, Th. und **H. Forschner-Böke.** Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Apfel- und Bananendiät. (Mit 1 Textabbildung) . 514
Rohland, R. Zur Frage der antianämischen Wirksamkeit von 1- und 2-wertigem Kupfer. (Mit 1 Textabbildung) 546
Schlesinger, Eugen. Die Entwicklung der Körperkraft bei der heranwachsenden Jugend. Ihre Vitalkapazität und Druckkraft 550
Friedjung, Josef K. Das Angstproblem im Kindesalter 578
Malyoth, Günther. Körpernahe Zucker in der Säuglingsernährung. (Mit 6 Textabbildungen) 590

Haßmann, Kurt und **Irmgard Scharfetter.** Über die Wirkung von Koli- und Parakolikulturfiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm. (Mit 13 Textabbildungen) 609
David, H. und **D. Halberstam.** Über eine Hausepidemie typhöser Erkrankungen durch das Bacterium enteritidis Breslau 620
Schumacher, Hans M. Die Bedeutung der Tryptophanreaktion für die Diagnose der Meningitis tuberculosa 626
Gröer, Fr. v. und **A. v. Chwalibogowski.** Tuberkulosestudien. III. Die klinische Bedeutung der verschiedenen Kategorien der Tuberkulinallergie im Kindesalter. (Mit 15 Textabbildungen) 631

Seite

Gröer, Fr. v., A. v. Chwalibogowski und **Hugo Steinhaus.** Tuberkulosestudien. IV. Ein Versuch der messenden Bestimmung der aktuellen Allergielage sowie der Allergiebahn durch Ermittlung der Werte für die Reaktionsfähigkeit (R) und die Empfindlichkeit (S) in tuberkulinallergischem Organismus des Kindes. (Mit 7 Textabbildungen) 669

Nitschke, A. Bemerkungen zu den Arbeiten von D. Toepfer und H. Fasold in dieser Zeitschrift Bd. 56 über den Jodgehalt des Blutes bei Rachitis 690

Toepfer, D. Entgegnung auf die „Bemerkungen" von Nitschke 693

Fasold, H. Über Blutjodwerte bei rachitischen Säuglingen 695

Kleine Mitteilung:

Tur, A. F. und **O. O. Gartoch.** Ein Fall von Erkrankung eines früh geborenen Kindes im ersten Lebensmonat an multipler Arthritis durch den Bacillus suipestifer 696

Autorenverzeichnis 699

(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie.

Von

P. György.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 28. Oktober 1933.*)

Einseitige, längere Zeit durchgeführte Milchernährung führt beim Säugling und Kleinkind zu mehr oder minder starken anämischen Blutveränderungen, oft gepaart mit allgemeiner Dystrophie. Eine besonders intensive „anämisierende" Wirkung kommt der Ziegenmilch zu. Hierfür spricht einerseits die Tatsache, daß bei Ziegenmilchernährung relativ mehr Kinder an Anämie erkranken als bei Kuhmilchernährung, andererseits auch das raschere Auftreten dieser Anämie, d. h. die kürzere Latenzzeit.

Nach der bis vor kurzem allgemein herrschenden Lehrmeinung[1] sollten auch die genetischen Unterschiede zwischen Kuhmilch- und Ziegenmilchanämie ausschließlich *quantitativer* Art und das übergeordnete bestimmende Prinzip bei beiden Formen der alimentären Anämie ein identisches sein.

Dieser unitaristische Standpunkt läßt indessen eine Reihe von wichtigen, nicht nur quantitativen, sondern qualitativen Trennungsmerkmalen außer Acht[2]. So sind, im Gegensatz zu den mit Kuhmilch ernährten Kindern, die „Ziegenmilchkinder" meist schon in der voranämischen Periode dystrophisch. Gut ernährte Säuglinge mit gutem Turgor und Tonus gehören bei Ziegenmilchanämie zu den Seltenheiten. Mit fortschreitender Anämie nimmt die Dystrophie progressiv zu. In manchen Fällen kann diese dystrophische Komponente — worauf mit besonderem Nachdruck zuerst *Glanzmann*[3] hingewiesen hat — sogar das ganze Krankheitsbild beherrschen. Auffallend ist auch die allgemein verminderte Resistenz. In 3 Fällen unserer Beobachtung sahen wir als Ausdruck dieser Dysergie ganz schwere nekrotisierende Vaccinereaktionen auf die übliche Schutzpockenimpfung. In der überwiegenden

[1] Vgl. z. B. *Baar-Stransky*, Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Wien-Leipzig 1928, oder *Opitz*, Im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schloßmann. 4. Aufl., 1931.

[2] Vgl. *György*, Jb. Kinderheilk. **134**, 110 (1932); **137**, 236 (1932), sowie im Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Verlag Julius Springer 1933.

[3] Jb. Kinderheilk. **111**, 127 (1926).

Mehrzahl unserer Kranken — unser Material umfaßt über 50 Fälle von Ziegenmilchanämie — wurde der Krankheitsverlauf auch in der Klinik durch fieberhafte Infektionen, besonders häufig, oft schon in den ersten Tagen der klinischen Beobachtung durch Bronchopneumonie unterbrochen. Häufige Begleiterscheinungen der Ziegenmilchanämie, die in dieser Ausprägung bei der Kuhmilchanämie nicht oder nur selten angetroffen werden, sind Anorexie, die sich zunächst in erster Linie auf die Beikost, z. B. auf Gemüse, bezieht und somit eine gemischte Gestaltung der Diät verhindert, weiterhin wiederholtes Erbrechen und gelegentlich auch Darmstörungen (Durchfälle, seltener Verstopfung), die die Gewichtsabnahme nur noch weiter verstärken. Die Anorexie, das Erbrechen und die übrigen dyspeptischen Störungen können nach den anamnestischen Angaben noch vor dem Sichtbarwerden der Anämie in Erscheinung treten und somit die Bluterkrankung gleichsam einleiten: Ein Vorkommnis, das bei der Kuhmilchanämie nicht beobachtet zu werden pflegt, und mehr an eine allgemeine Ernährungsstörung hinweist. Im Zusammenhang mit der schweren und beinahe spezifischen Dystrophie und der Dysergie gewinnen die bei weiter fortschreitender Ziegenmilchanämie nicht seltenen Ödeme, Petechien, die wachsgelbe Gesichtshaut, sowie die entzündlichen, oft nur periodisch auftretenden Veränderungen an der Zungenspitze, an den Zungenrändern (oft Bläschen) und am Gaumen, wie wir sie (übrigens früher schon *Glanzmann*) in manchen Fällen von Ziegenmilchanämie zu beobachten Gelegenheit hatten, eine besondere genetische Bedeutung: Sie erinnern an die einschlägigen Symptome bei der perniziösen Anämie der Erwachsenen. Noch deutlicher wird diese Verwandtschaft und mithin auch der *qualitative* Unterschied zur Kuhmilchanämie durch die Analyse der Blutveränderungen. Die Kuhmilchanämie zeichnet sich durch ein hypochromes Blutbild aus. Bei einseitiger Ziegenmilchernährung entsteht jedoch in unkomplizierten Fällen meist keine hypo-, sondern eine *hyper*chrome Anämie[1]. Die Abnahme der Erythrocytenzahl eilt hier der des Hämoglobins deutlich voraus, der Färbeindex liegt über 1. Poikilocytose, Anisocytose, Mikro-, Makro-, Megalocyten mit Erhöhung des mittleren Durchmessers, Normo- und Megaloblasten,

[1] Diese Schlußfolgerung müssen wir nicht nur aus unserem eignen Material, auf dessen Wiedergabe aus Raummangel verzichtet werden soll (vgl. überdies die mitgeteilten Kurven), sondern auch aus dem Studium des in der einschlägigen Literatur niedergelegten Fälle ziehen. Hierbei bleibt jedoch zu beachten, daß bei der Berechnung des F.I. als normaler Hämoglobingehalt im Säuglings- und Kleinkindesalter nicht 100, sondern 80% Sahli (bzw. statt 13,8 g nur 11,0 g O.Hb. nach *Bürker*) in die übliche Formel eingesetzt werden muß:

$$\text{F.I.} = \frac{5000000}{80\ (\text{bzw. } 11)} \cdot \frac{\text{gef. Hb.-Wert Sahli (bzw. Bürker)}}{\text{gef. Er.-Zahl}}.$$

sowie Polychromasie vervollständigen die Analogie mit der *Biermer*schen Anämie[1].

Auch im weißen Blutbild kommt bei der Ziegenmilchanämie in Übereinstimmung mit der perniziösen Anämie oft echte Leukopenie vor. Abweichungen hiervon sind jedoch häufig. Man trifft dann sowohl normale als auch erhöhte Zahlen an, meist mit relativer Lymphocytose, bei Infektionen auch mit Neutrophilie.

Nicht nur die bisher besprochenen klinischen Daten, sondern auch die neuerdings von *Letterer*[2] in ausgedehnten Untersuchungen am Leichenmaterial erbrachten pathologisch-anatomischen Befunde rechtfertigen die Einreihung der Ziegenmilchanämie in die Gruppe der hyperchromen, perniziösen oder perniciosaähnlichen Anämien. Sie würde dann ihren Platz neben der echten *Biermer*schen Anämie an der Seite der Schwangerschaftsanämie, gewisser tropischer perniciosaähnlicher Anämien und der hyperchromen Anämie bei der Sprue, auch bei ihrer infantilen Form, der Coeliakie, einnehmen.

Für die exakte Bestätigung dieser induktiv aus klinischen und aus pathologisch-anatomischen Merkmalen angeleiteten These fehlt noch das Experimentum crucis: der Beweis ex iuvantibus. Als erste Forderung müssen wir in dieser Richtung die Unbeeinflußbarkeit der unkomplizierten Ziegenmilchanämie durch Eisen allein — selbstverständlich bei fortgesetzter Ziegenmilchernährung (!) — aufstellen. Dies um so mehr als heute — nach früheren widersprechenden Angaben — die sichere Verhütung und rasche Heilung der *Kuhmilch*anämie durch Eisensalze, und ihre Natur als ferriprive Anämie als über jedem Zweifel erhaben angesehen werden kann[3]. Würde die Ziegenmilchanämie im Gegensatz zur Kuhmilchanämie sich als durch Eisensalze unbeeinflußbar erweisen, so käme damit gleichzeitig auch die Unhaltbarkeit des früheren unitaristischen Standpunktes klar zum Ausdruck.

Nach unseren klinischen Beobachtungen *übt das Eisen auf die unkomplizierte Ziegenmilchanämie* in der Tat *keinen prophylaktischen und therapeutischen Einfluß aus*. So hat sich z. B. in unserem ersten einschlägigen Falle die Anämie bei ununterbrochener Ziegenmilchzufuhr 4 Wochen lang (täglich bis 0,3 g Fe reduct.) nicht nur nicht gebessert, sondern noch weiter verschlimmert. Erst nach Umsetzung auf Kuhmilch + Beikost und nach einer ausgiebigen Bluttransfusion trat die

[1] Mehrere Hämatologen, darunter die Herren Prof. *Paschen* (Hamburg) und *Mayer* (Hamburg, Tropeninstitut), denen ich Blutausstrichpräparate vorgelegt habe, konnten diese Auffassung bestätigen.

[2] Jb. Kinderheilk. **130**, 1 (1930).

[3] Vgl. z. B. *H. M. M. Mackay*, Nutritional anaema in infancy. London 1931. — *Finkelstein*, Jber. ärztl. Fortbild. **23**, 1 (1932), selbst *Kleinschmidt* (Med. Klin. **1932 II**, 1299), der früher noch eine andere Meinung vertreten hat, und eigne ausgedehnte Erfahrungen.

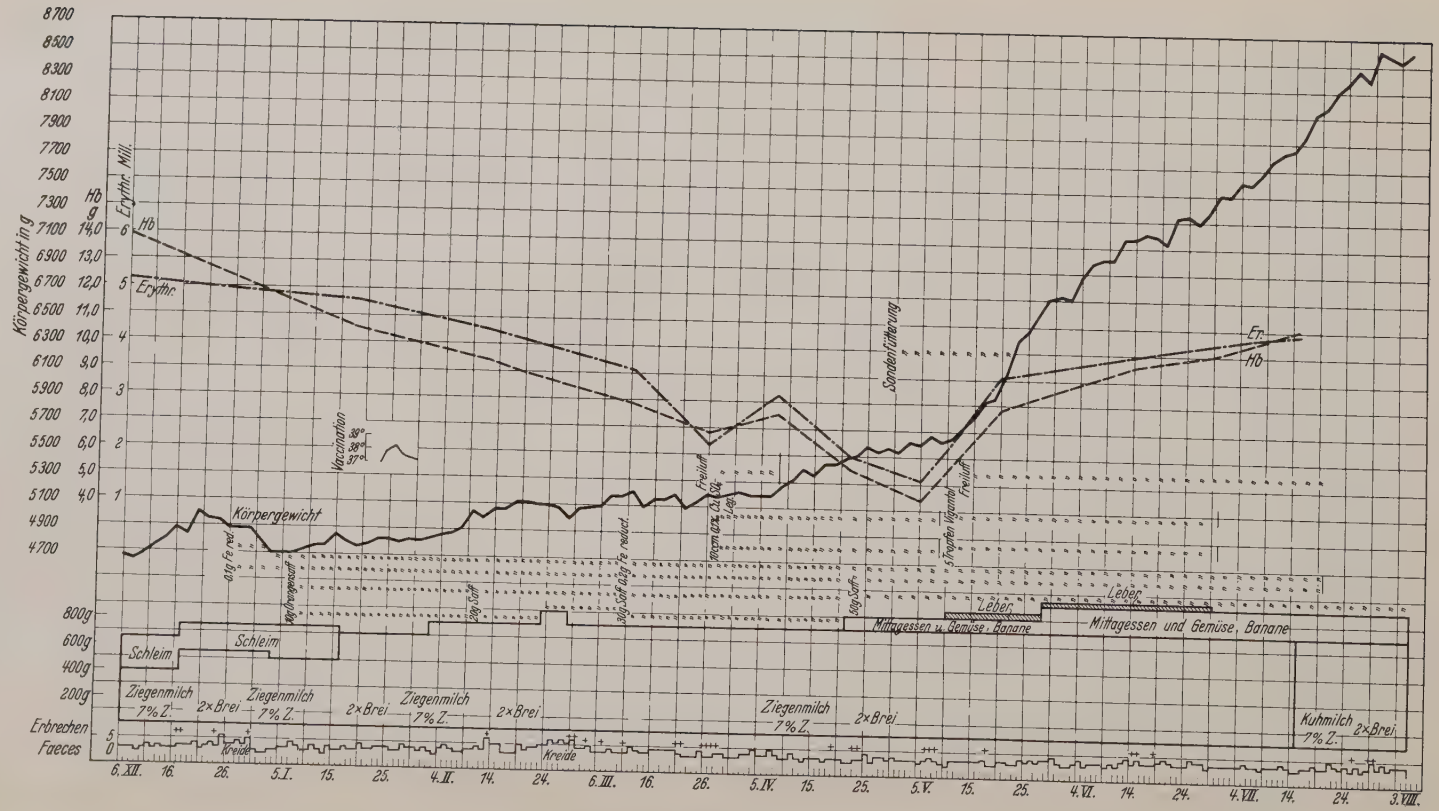

Körpergewicht in g
8700
8500
8300
8100
7900
7700
7500
7300
7100
6900
6700
6500
6300
6100
5900
5700
5500
5300
5100
4900
4700
Hb g
Erythr. Mill.
Hb
Erythr.
Vaccination
Körpergewicht
Sondenfütterung
Freiluft
Leber
Schleim
Ziegenmilch 7% Z.
2×Brei
Kreide
Mittagessen und Gemüse, Banane
Kuhmilch 7% Z.
Erbrechen
Faeces
6. XII. 16. 26. 5. I. 15. 25. 4. II. 14. 24. 6. III. 16. 26. 5. IV. 15. 25. 5. V. 15. 25. 4. VI. 14. 24. 4. VII. 14. 24. 3. VIII.

Abb. 1.

erhoffte Besserung ein. In einem anderen Falle (vgl. Abb. 2) blieb Eisenzufuhr ebenfalls ohne jeglichen therapeutischen Effekt.

Den entscheidenden Beweis, der in seiner Eindeutigkeit wohl kaum zu übertreffen ist, zugunsten der eisenrefraktären und gleichzeitig auch der perniciosaähnlichen Natur der Ziegenmilchanämie gelang es uns erst in einem weiteren Falle zu liefern, den wir bei einseitiger Ziegenmilchernährung monatelang zu beobachten Gelegenheit hatten.

Hier entstand die Anämie gleichsam vor unseren Augen, und zwar bei genau kontrollierter Ernährung und trotz prophylaktischer Eisen-, sowie Vitamin C-Zufuhr. Während der ganzen Beobachtungszeit erfolgte weder in bezug auf die Pflege noch auf die Herkunft der Ziegenmilch oder auf die Fütterung der Ziege auch nur die geringste Änderung. Dies zu betonen erscheint uns um so bedeutungsvoller, als sämtliche in der einschlägigen Literatur niedergelegten, ebenso auch die übrigen von uns beobachteten Fälle von Ziegenmilchanämie bereits in einer weit vorgeschrittenen Phase in ärztliche Aufsicht, und zwar dann regelmäßig unter Änderung der Pflege-, sowie meist auch der Ernährungsbedingungen (Wechsel in der Ziegenmilch) gekommen sind.

An Stelle einer trockenen Krankengeschichte soll die beiliegende Kurve (Abb. 1) mit allen wichtigen eingetragenen Daten den klinischen Verlauf illustrieren. Wir ersehen zunächst daraus, daß bei Ziegenmilchernährung die Entwicklung des 6 Monate alten Kindes (E. Schr. ♀) trotz gleichzeitiger Brei-, Vitamin C- (Orangensaft) und Eisenzufuhr (Fe reduct. täglich 0,1, später 0,2 g) allein schon im Hinblick auf die normale Gewichtszunahme zu wünschen übrig ließ. Nach der gesetzlichen Schutzpockenimpfung verschlechterte sich (post oder propter?) der Zustand des Kindes. Nicht nur die Dystrophie wurde stärker, sondern es gesellte sich *eine zunehmende Anämie von* erwartungsgemäß *hyperchromem Typus* hinzu, die sich in weiterem Verlaufe immer mehr verstärkte. *Die prophylaktischen Eisengaben vermochten also die Entstehung der Ziegenmilchanämie und der zugehörigen Dystrophie nicht zu verhindern, womit unsere erste aufgestellte Forderung als erwiesen gelten darf.*

Von besonderer Bedeutung ist auch die Wirkungslosigkeit von Zufütterung einer Kupfersulfatlösung[1].

Besteht die These von der perniciosaähnlichen Natur der Ziegenmilchanämie zu Recht, so müßten wir weiterhin erwarten, daß diese Anämieform mit allen ihren spezifischen Begleiterscheinungen auf den „Perniciosaschutzstoff", wie er z. B. in der Leber präformiert enthalten ist, günstig reagiert. *Auch diese Forderung konnten wir im soeben ausführlich besprochenen Falle erfüllen.* Die durch Eisen, Kupfer, Orangensaft und Gemüse unbeeinflußbare Anämie zeigte nach Zufuhr von täglich

[1] Wir haben uns auch bei Fällen von Kuhmilchanämie von einer therapeutischen Wirkung besonderer Kupfergaben nicht überzeugen können.

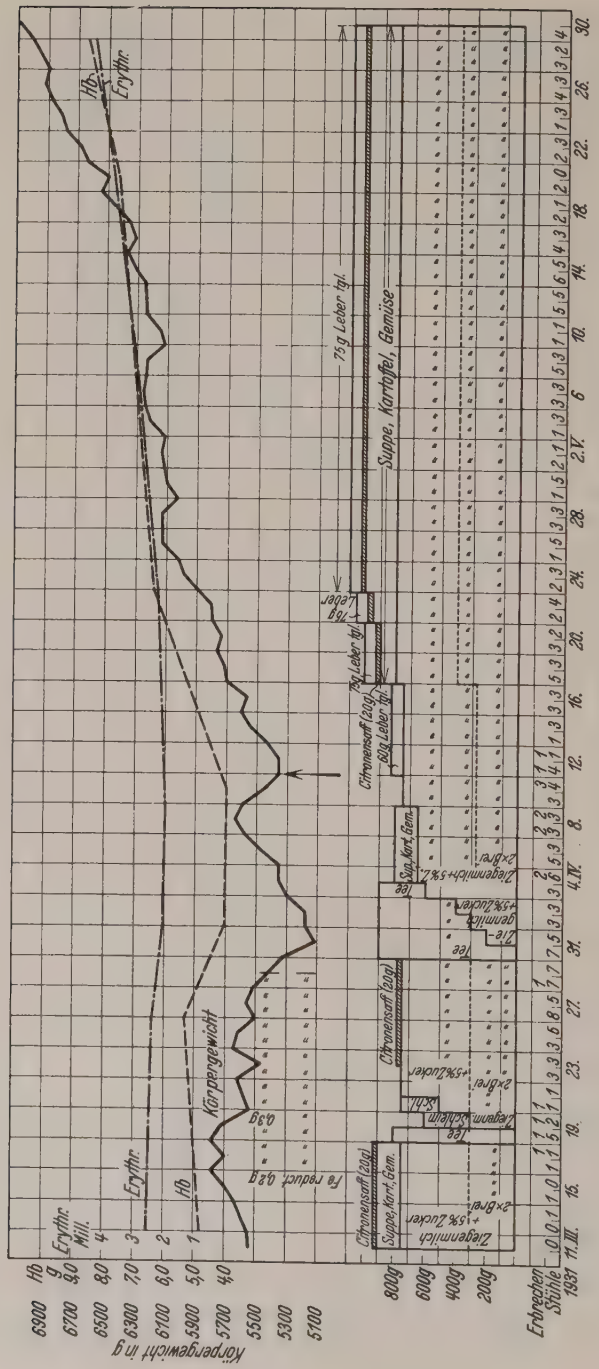

Körpergewicht in g
Hb
Erythr.
Körpergewicht
Fe reduct. 0,2 g
0,3 g
75 g Leber tgl.
Suppe, Kartoffel, Gemüse
Citronensaft 200 g
Suppe, Kart. Gem.
Ziegenmilch + 5% Zucker
2 × Brei
Schleim
Erbrechen
Stühle
1937

Abb. 2.

50 g roher, in Milch (Ziegenmilch) fein verteilter Kalbsleber eine auffallend rasche Wendung zum Besseren. Die fast unbezwingbare Anorexie, die Löffel-, später sogar Sondenfütterung notwendig gemacht hatte, wich schon nach einigen Tagen einem wahren Heißhunger. Das Kind blühte auf, die wachsbleichen Wangen und die fast durchsichtigen Ohrmuscheln, sowie die sichtbaren Schleimhäute wurden rosig. Die Gewichtskurve zeigte einen rapiden Anstieg. In 3 Wochen betrug die Zunahme etwa 1 kg, während dies vor der Leberfütterung erst in 6 Monaten erreicht wurde. Der Blutstatus wies schon nach 14 Tagen eine recht beachtliche Besserung auf und konnte nach weiteren 6 Wochen als völlig zur Norm zurückgekehrt betrachtet werden.

Die Heilwirkung der Leber auf die Ziegenmilchanämie (stets bei fortgesetzter Ziegenmilchernährung!) haben wir noch in weiteren Fällen bestätigen können. Der in der Abb. 2 dargestellte Fall (I. E. ♀, 8 Monate alt) beweist zunächst das refraktäre Verhalten der Ziegenmilchanämie auf Eisen allein und im Anschluß daran den eindeutigen therapeutischen Einfluß einer täglichen Leberzugabe. Bei den Fällen 3 (H. A. ♂, $3^1/_2$ Monate alt) und 4 (E. K. ♀, 10 Monate alt) haben wir die Leberzufuhr mit der Eisenmedikation kombiniert in der Annahme, daß bei der Eisenarmut der Ziegenmilch, die der Kuhmilch nicht nachsteht, eine kombinierte Behandlung von Vorteil sein dürfte. Als Ergebnis können wir feststellen, daß auch diese Fälle in kurzer Zeit geheilt wurden (Abb. 3 und 4). Hervorgehoben zu werden verdient auch die in fast allen unseren Fällen von Ziegenmilchanämie wiederkehrende Tatsache, daß selbst schwere komplizierende Infektionen (meist Pneumonien) auf die Leber + Eisenbehandlung außerordentlich günstig angesprochen haben.

Die antianämische Wirkung der sog. *Magensubstanz*, die sich bekanntlich bei der echten perniziösen Anämie gut bewährt hat, konnten wir bei der Ziegenmilchanämie nicht prüfen. Schon beim ersfen daraufhin unternommenen Versuch (beim Kind M. E. ♀, 10 Monate alt; vgl. Abb. 5) mußten wir die Zufuhr der Magensubstanz wegen eines durch sie ausgelösten akuten Brechdurchfalles nach 7 Tagen unterbrechen. Diese kurze Behandlungsperiode, während der sich der Blutstatus nicht verändert hatte, reichte zu einer Beurteilung des therapeutischen Effektes nicht aus. Der durch die akute Dyspepsie verschlechterte Allgemeinzustand des Kindes machte uns vielmehr zur Pflicht, eine raschwirkende therapeutische Maßnahme in Form einer ergiebigen intravenösen Bluttransfusion durchzuführen. Wir setzten aber dann die Ziegenmilchfütterung weiter fort und verabreichten dem Kinde täglich eine Ampulle Campolon (injizierbares Leberpräparat), später in Verbindung mit kleinen Eisengaben. Die Besserung der Anämie und der Dystrophie machte im weiteren Verlaufe rasche und starke Fortschritte. Das Kind konnte nach 6 Wochen gesund entlassen werden, wobei freilich einschränkend

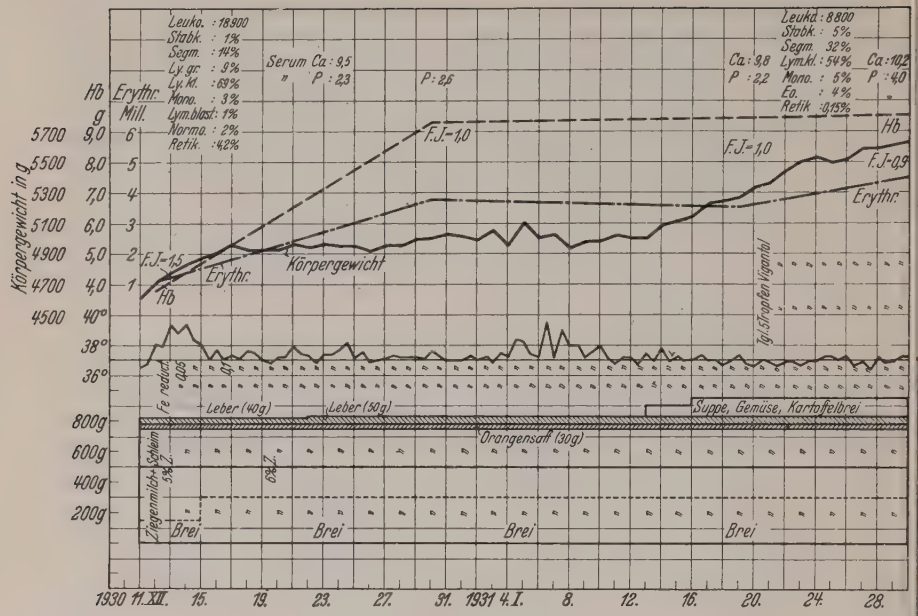

Körpergewicht in g
Hb g
Erythr. Mill.
Leuko. : 18.900
Stabk. : 1%
Segm. : 14%
Ly.gr. : 3%
Ly.kl. : 69%
Mono. : 3%
Lymblast: 1%
Normo. : 2%
Retik. : 4,2%
Serum Ca : 9,5
" P : 2,3
P : 2,6
Leukd : 8800
Stabk. : 5%
Segm. 32%
Lymkl. : 54%
Mono. : 5%
Eo. : 4%
Retik : 0,15%
Ca : 9,8
P : 2,2
Ca : 10,2
P : 4,0
F.J.-1,0
F.J.-1,5
F.J.-0,9
Hb
Erythr.
Körpergewicht
Tgl. 5 Tropfen Vigantol
Fe reduct. 0,05
Leber (40g)
Leber (50g)
Suppe, Gemüse, Kartoffelbrei
Orangensaft (30g)
Schleim 5%
Ziegenmilch
Brei
1930 11. XII. 15. 19. 23. 27. 31. 1931 4. I. 8. 12. 16. 20. 24. 28.

Abb. 3.

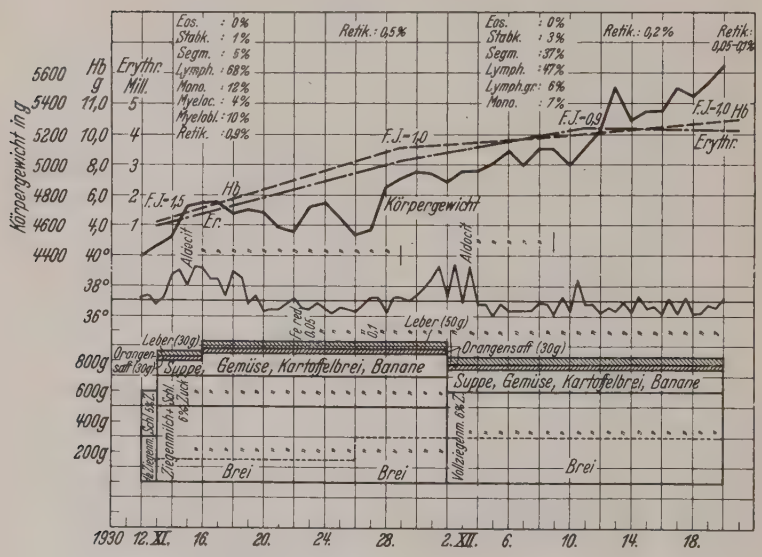

Körpergewicht in g
Hb g
Erythr. Mill.
Eos. : 0%
Stabk. : 1%
Segm. : 5%
Lymph. : 68%
Mono. : 12%
Myeloc. : 4%
Myelobl. : 10%
Retik. : 0,9%
Retik. : 0,5%
Eos. : 0%
Stabk. : 3%
Segm. : 37%
Lymph. : 47%
Lymph.gr. : 6%
Mono. : 7%
Retik. : 0,2%
Retik.: 0,05-0,1%
F.J.-1,0
F.J.-1,5
F.J.-0,9
Hb
Erythr.
Körpergewicht
Aldecit
Fe red. 0,05
Leber (50g)
Leber (30g)
Orangensaft (30g)
Suppe, Gemüse, Kartoffelbrei, Banane
Ziegenmilch
Vollziegenm. 6%
Brei
1930 12. XI. 16. 20. 24. 28. 2. XII. 6. 10. 14. 18.

Abb. 4.

bemerkt werden muß, daß an diesem Ergebnis außer dem Campolon + Eisen wahrscheinlich auch die vorausgeschickte Bluttransfusion teil hatte.

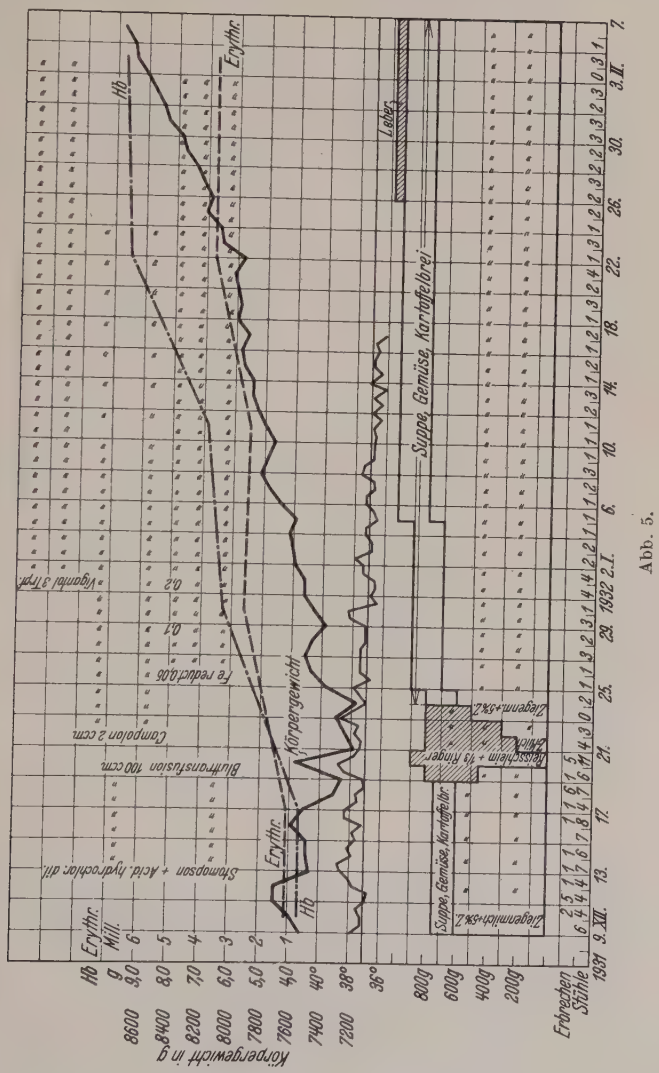


Abb. 5.

Im Laufe der Campolon-Behandlung bildete sich beim Kinde eine zuerst lokale, später allgemeine *Empfindlichkeit* gegenüber dem Campolon aus. Bei der am 20. I. 1932 erfolgten Injektion trat wie nach einem Insektenstich fast schlagartig eine harte, pralle Schwellung an der Injektionsstelle auf. Gleichzeitig kam es vorübergehend auch zu Allgemeinsymptomen: Schreien, dann starrer Blick, angehaltener Atem und Cyanose. Auch die Injektionsstellen der vorangehenden

Tage zeigten eine derbe Infiltrierung. Die Schwellungen blieben einige Tage bestehen und bildeten sich nur langsam zurück. Die Prüfung der lokalen Empfindlichkeit (0,1 ccm Campolon intracutan) am 24. I. fiel positiv aus (Frühquaddel). Mit Hilfe der Komplementbindung konnten durch Herrn Privatdozent *E. Witebsky* (in der Wissenschaftlichen Abteilung des Institutes für Krebsforschung [Direktor: Prof. Dr. *H. Sachs*]) auch im Blute Antikörper gegen das Campolon nachweisen. Wir stehen somit hier einem durch das Leberpräparat Campolon zufällig erzeugten Überempfindlichkeitszustand gegenüber. Mit der Klinik der Ziegenmilchanämie hat diese Beobachtung sinngemäß keine kausale Beziehung.

Der Nachweis der therapeutischen Leberwirkung, den wir in mehreren Fällen erbringen konnten, läßt das Wesen der die Ziegenmilchanämie charakterisierenden Grundstörung und somit auch ihre Verwandtschaft mit der perniziösen Anämie noch ungeklärt. Nach der heute herrschenden Ansicht steht im Mittelpunkt der Genese für die kryptogenetische perniziöse Anämie die Achylia gastrica, die der Anämie stets, oft mehrere Jahre lang, vorausgeht. Infolge der Achylie unterbleibt im Magen die Sekretion einer bestimmten, genauer noch nicht bekannten fermentähnlichen Substanz („intrinsic factor" — *Castle*[1]), deren Zusammenwirken mit gewissen, weit verbreiteten Nahrungsbestandteilen („extrinsic factor") die Bildung eines die Erythropoese steuernden Stoffes veranlaßt. Mit dem Mangel am letzteren ist dann auch der Weg von der Achylie zur perniziösen Anämie klar umschrieben. Zufuhr von Leber und Leberextrakten ersetzt dank ihrem Gehalt am präformierten blutbildenden Stoff diese normal im Magen stattfindende Reaktion und führt eine symptomatische Heilung herbei. Für die ätiologisch-pathogenetische Bedeutung hämolysierend wirkender Gifte, die früher vielfach für die Entstehung der perniziösen Anämie verantwortlich gemacht wurden, fehlt jeder sichere Anhaltspunkt.

Die gastrogene Theorie der perniziösen Anämie läßt sich auf die Verhältnisse bei der Ziegenmilchanämie nicht übertragen. Unter vier darauf untersuchten Fällen bestand nur einmal (Abb. 5, Kind M. E.) eine histaminrefraktäre Achylie. Auch diese wich nach Besserung des Allgemeinzustandes und der Anämie allmählich einer normalen Salzsäuresekretion. In den drei anderen Fällen fanden wir auch schon auf der Höhe der Erkrankung bei der Funktionsprüfung freie Salzsäure im Magen. So lag wohl am nächsten, die hyperchrome Ziegenmilchanämie auf einen Mangel oder ein Unterangebot am sog. „extrinsic factor" zu beziehen, der zur Bildung des die Perniciosa verhütenden Stoffes ebenso erforderlich ist, wie die von der Magenschleimhaut sezernierte fermentähnliche Substanz und der aller Wahrscheinlichkeit nach in die *Gruppe* des Vitamins B_2 (G) gehört[2]. Mit dieser Auffassung stimmen die Tat-

[1] *W. B. Castle*, Ann. int. Med. **7**, 2 (1933). Hier auch die gesamte einschlägige Literatur.

[2] *Strauss-Castle*, Lancet **1932 II**, 111; *Castle-Rhoads*, J. amer. med. Assoc. **99**, 166 (1932).

sachen, daß Ziegenmilchanämien bei wirklich gemischter Kost, ja auch schon bei Zwiemilchernährung (*Brouwer*)[1] nicht zur Beobachtung gelangen und daß sie gelegentlich auch schon durch *erhöhte* Zufuhr von Ziegenmilch günstig beeinflußt werden können (*Baar*[2]) gut überein, während sie sich mit der Annahme hämolysierender Gifte in der Ziegenmilch, d. h. mit der früher vielfach verteidigten rein toxogenen Theorie der Ziegenmilchanämie kaum vereinbaren lassen. Mit dem geglückten therapeutischen Versuch schließt sich der Kreis: *Die durch Eisen oder Eisen + Kupfer unbeeinflußbare hyperchrome Ziegenmilchanämie kann*

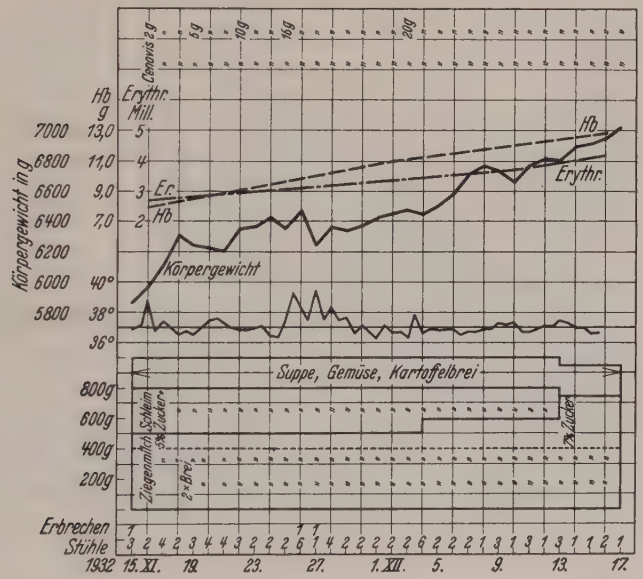


Abb. 6.

nicht allein durch Leber oder entsprechende Leberpräparate, sondern — wohlgemerkt immer bei fortgesetzter einseitiger Ziegenmilchernährung — *auch durch Vitamin B_2-Konzentrate, wie z. B. durch Hefeextrakt sicher und rasch beseitigt werden.* Diese Vitamin B_2-Konzentrate dienen als Quelle des erwähnten sog. „extrinsic factor" von *Castle*.

Beim Kinde A. R., 9 Monate alt ♀ (Abb. 6) haben wir ohne gleichzeitige Eisenmedikation nur durch Zufuhr von Hefeextrakt („Cenovis") nicht nur die Anämie, sondern auch die Begleitdystrophie in kurzer Zeit zur Heilung gebracht. Hierbei bleibt es besonders zu beachten, daß auch die sehr ausgedehnten Geschwüre des weichen Gaumens, die bei der Aufnahme des Kindes in die Klinik — neben einer Glossitis — in

[1] Jb. Kinderheilk. **102**, 257, 357; **103**, 51 (1923).
[2] Jb. Kinderheilk., Beiheft Nr 16 (1927).

Schmetterlingsform bereits auf die Tonsillen übergegriffen haben, unter dem Einfluß der Hefebehandlung in einigen Tagen restlos verschwanden.

In einem weiteren Falle (W. W. ♂, 7 Monate alt; Abb. 7) erzielten wir mit Hefeextrakt (Cenovis) in Kombination mit Eisen ebenfalls völlige Heilung.

Die Frage, welchem Bestandteil des Hefeextraktes die Heilwirkung auf die hyperchrome Ziegenmilchanämie zukomme, und im besonderen, ob dieser tatsächlich — wie es *Castle* annimmt — mit dem Vitamin B_2

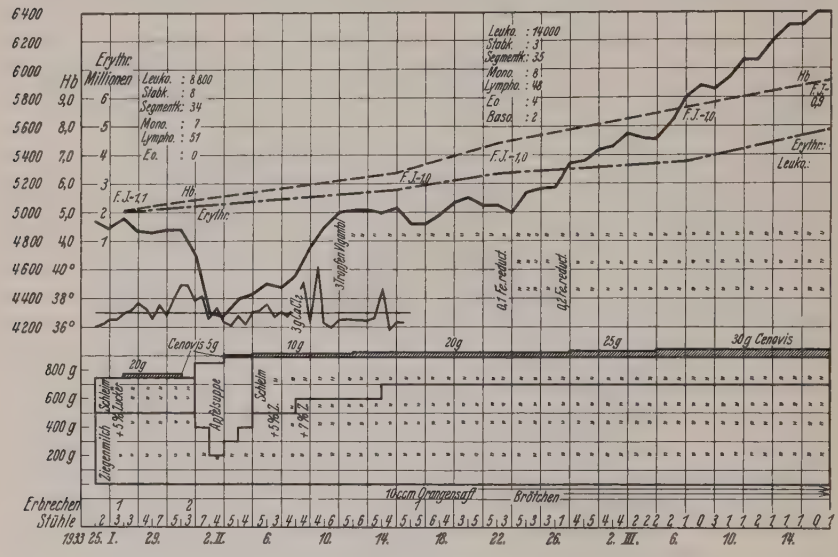


Abb. 7.

identisch sei, kann erst nach weiteren Untersuchungen beantwortet werden. Im Besitze des neuerdings in krystallisierter Form (als „Flavin") isolierten[1] wachstumsfördernden Vitamins B_2 stößt dieses Unterfangen auf keine weiteren Schwierigkeiten mehr. Da die Leber und ebenso auch die bei der perniziösen Anämie wirksamen Leberpräparate, z. B. auch das Campolon, das Vitamin B_2 in hoher Konzentration enthalten, erscheint es nicht ausgeschlossen, daß der Leber- und Hefeeffekt letzten Endes auf den gleichen Nenner, eben auf das Vitamin B_2 oder richtiger ausgedrückt, auf einen besonderen Bestandteil der B_2-Gruppe, gezogen werden könnten. Auch dies muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. In der Praxis ist die Leber dem Hefeextrakt vorzuziehen.

[1] *P. György, R. Kuhn* u. *Th. Wagner-Jauregg*, Naturwiss. **21**, 560 (1933) u. Klin. Wschr. **1933 II**, 1241.

Unser Bestreben, die Genese der Ziegenmilchanämie einer tierexperimentellen Klärung entgegenzubringen, brachte in jahrelang durchgeführter mühevoller Arbeit kein verwendbares Ergebnis. Es gelang uns nicht, bei Ratten mit einseitiger Ziegenmilchernährung eine hyperchrome Anämie zu erzeugen. Es kam vielmehr nur zu Blutveränderungen vom gleichen chlorotischen Typus wie bei einseitiger Kuhmilchernährung. Nicht einmal quantitative, d. h. Intensitätsunterschiede, ließen sich feststellen. Demgegenüber berichten neuerdings *Rominger* und seine Mitarbeiter[1] über Reihenuntersuchungen an Ratten, die unsere obigen ausschließlich aus klinischen Beobachtungen geschöpften Schlußfolgerungen hinsichtlich der Genese der Ziegenmilchanämie vollauf zu bestätigen scheinen[2].

Zusammenfassung.

Die unkomplizierte Ziegenmilchanämie ist hyperchrom und dürfte auch in ihren sonstigen klinischen Merkmalen mit der perniziösen Anämie verwandt sein. Eisen oder Eisen + Kupfer gegenüber verhält sie sich refraktär, kann aber durch Leber in kurzer Zeit — bei fortgesetzter einseitiger Ziegenmilchernährung — zur Heilung gebracht werden. Achylie gehört nicht zu den konstanten Begleiterscheinungen der Ziegenmilchanämie, so daß auf sie die gastrogene Theorie der echten perniziösen Anämie keine Anwendung finden kann. Ihre Genese steht vielmehr mit dem Mangel am sog. „extrinsic factor" *Castles* — gelegentlich kombiniert mit Eisenmangel — in kausalem Zusammenhang. Zugunsten dieser Annahme spricht die Tatsache, daß die unkomplizierte Ziegenmilchanämie nicht nur auf Leber, sondern auch auf Hefeextrakt günstig anspricht, der frei vom nativen Perniciosaschutzstoff ist[3].

[1] *E. Rominger, H. Meyer* u. *Chr. Bomskov*, Z. exper. Med. **89**, 786 (1933).

[2] Der Unterschied zwischen diesen geglückten und unseren negativen Tierversuchen liegt vermutlich darin, daß wir die Tiere mit einem Gewicht > 40 g, während *Rominger* und seine Mitarbeiter sie mit 30—35 g in den Versuch genommen haben.

[3] *Nachtrag bei der Korrektur:* Eine Lösung von Lactoflavin, daß bei B_2-frei ernährten Ratten volle Wachstumswirkung entfaltet, wurde inzwischen auf meine Bitte hin von *E. Rominger* und *Chr. Bomskov* an Ziegenmilch-anämischen Ratten nach der von diesen Autoren angegebenen Methode (Z. exper. Med. **89**, 786, 818 (1933) „ausgetestet" — mit eindeutig negativem Ergebnis. Wir müssen aus diesem Versuch den Schluß ziehen, daß der „extrinsic factor" *Castles* mit dem von *P. György, R. Kuhn* und *Th. Wagner-Jauregg* isolierten wachstumsfördernden Flavin nicht identisch sein kann. Wahrscheinlich zerfällt das Vitamin B_2 in mehrere Einzelkomponenten, zu denen auch ein antianämisches, vom wachstumsfördernden Faktor verschiedenes Prinzip gehört.

Heidelberg, Kinderklinik,
z. Zt. Cambridge (England), Institute of Physiology.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. — Direktor: Professor *Beumer*.)

Hypophysentumor und thyreotropes Hormon.

Von

Dr. **Charlotte Peters.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. November 1933.*)

Die Arbeiten der letzten 10 Jahre haben unsere Kenntnisse über den Hypophysenvorderlappen (H.V.L.) weitgehend gefördert und uns gezeigt, daß dieses Organ durch den regulierenden Einfluß seiner Hormone eine bis dahin ungeahnte Rolle im Organismus spielt. *Zondek* und *Aschheim* haben die beiden Prolanstoffe des H.V.L. entdeckt, die aus dem Urin Schwangerer gewonnen werden können, und von denen das Prolan A die Follikelreifung, das Prolan B die Luteinisierung bewirkt. *Evans* fand jenen Stoff, der das Wachstum fördert und in pathologischen Fällen zu Riesenwuchs und Akromegalie führt. In jüngster Zeit schließlich sind die seit langem vermuteten Beziehungen der Hypophyse zur Schilddrüse klargelegt worden durch die Entdeckung eines weiteren vierten Hormons des H.V.L., das den Funktionszustand der Schilddrüse absolut zu beherrschen scheint. Die Forschungen über dieses „thyreotrope Hormon" gehen auf die Arbeiten von *Spaul* und *Swingle* zurück. Sie konnten zeigen, daß der H.V.L. einen Inkretstoff bildet, der die Metamorphose von Kaulquappen und Axolotln bewirkt. Da es bekannt war, daß auch Thyroxin regelmäßig Metamorphose erzeugt, entstand die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen jenem Stoff des H.V.L. und dem Thyroxin oder der Thyroxinausschüttung bestände. Aus zahlreichen Arbeiten von *Uhlenhuth* und *Schwarzbach*, *Siebert* und *Smith*, *Allen*, *Aron*, *Loeb*, *Silberberg* und *Paal* lernte man nun die thyreotrope Wirkung von H.V.L.-Extrakten und Implantaten kennen. Nachdem ferner beobachtet war, daß die Metamorphosewirkung des H.V.L. an die Gegenwart der Schilddrüse gebunden ist, lag der Schluß nahe, daß der Metamorphosestoff mit jener thyreotropen Komponente identisch sei. *Junkermann* und *Schoeller* gelang es nun vor kurzem, dieses Hormon zu isolieren. Sie benannten es „Thyreothropes Hormon des H.V.L.". Seine Wirksamkeit ist bereits von verschiedener Seite erprobt worden. Als erster veröffentlichte *Schittenhelm* darüber ausführliche Untersuchungen.

Er zeigte zunächst, daß bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Katzen und Ratten nach Injektion des Präparates Veränderungen im histologischen Aufbau der Schilddrüse stattfinden, die auf eine Steige-

rung ihrer Tätigkeit weisen und dem Bilde der Basedowschilddrüse entsprechen. Die Drüse wird größer und stärker durchblutet. Die Acinusepithelien beginnen zu proliferieren, sie werden höher und wuchern zum Teil zapfenartig in das Lumen hinein. Die Drüse verarmt an Kolloid, das sich teilweise verflüssigt.

Mit den verschiedensten Tests wurde sodann bewiesen, daß dieser Drüsenveränderung auch funktionell eine Hyperthyreose entspricht. Es wurde der Blutjodgehalt bei Menschen und Hunden untersucht und nach Hormoninjektion deutlich erhöht gefunden. Die Resistenz weißer Mäuse gegen Acetonitril, die durch Thyroxin gesteigert wird (Red Huntsche Reaktion), war nach Injektion von Th.H. etwa um $^4/_3$ erhöht. Ferner wurde der Einfluß des Hormons auf den Stoffwechsel gesunder Menschen beobachtet. Bei 3 Versuchspersonen, die je 1000 E. i. m. erhielten, trat Herzklopfen, Fieber, Unwohlsein auf. Der Puls stieg an, und es stellte sich ein feinschlägiger Tremor ein. Der Grundumsatz stieg deutlich an — bei einer Person um etwa 16% —, und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung wurde geringer.

Auch von anderer Seite — besonders vom Janssenschen Institut in Freiburg (*Loeser*, *Noether*, *Grab*) und von *Oehme* und *Paal*, Heidelberg, wurde mit den verschiedensten Versuchsanordnungen über das thyreotrope Hormon gearbeitet und seine zur Hyperthyreose führende Wirkung bestätigt.

Wir möchten einen Beitrag zum Kapitel vom Th.H. liefern, indem wir eine Krankengeschichte von einem seltenen, von uns beobachteten Fall veröffentlichen.

Die Patientin wurde als 6. Kind der Familie im April 1925 geboren. Aus der Familienanamnese sei erwähnt, daß die Mutter eine kleine Struma hat und daß bei einer älteren Schwester mit 13 Jahren ebenfalls eine Struma auftrat. Das Kind entwickelte sich zunächst normal bei einem immer etwas dürftigen Allgemeinzustand. In seinem 3. Lebensjahr begann es zu kränkeln. Vor allem trat in seinem Wesen eine Veränderung auf. Das bis dahin freundliche und ruhige Mädchen wurde aufgeregt, unstät, launisch, war schwierig zu behandeln. Es schwitzte viel. Die Augen schienen größer zu werden und traten hervor. Es bildete sich eine kleine Struma. Der Appetit blieb gut. Gewichtsabnahme wurde nicht beobachtet. Die Stühle waren häufig, 3—4 am Tag, von normaler Beschaffenheit. Im Oktober 1928 schickte uns der behandelnde Arzt das Kind mit der Diagnose Basedow in die Klinik (Abb. 1).

Wir mußten die Diagnose bestätigen, als wir das Kind sahen. All die angegebenen Symptome waren in ausgeprägter Weise vorhanden. Das Kind war ständig in einer starken, motorischen Unruhe, aufgeregt und unberechenbar in seinen psychischen Äußerungen. Am Hals fand sich eine rundliche, weiche, deutlich pulsierende Struma. Die Augen waren vorgetrieben, das linke stand leicht divergent. Stellwag, Graefe, Möbius waren negativ. Es bestand eine Tachykardie von 135 Puls in der Minute. Das Herz war nicht vergrößert, die Töne waren rein und regelmäßig.

Schien soweit die Diagnose Basedow zutreffend, so ergab die übrige Untersuchung, daß eine schwere Komplikation vorlag. Die linke Pupille reagierte im

Gegensatz zur rechten sehr träge auf Licht und Konvergenz, und die Besichtigung des Augenhintergrundes zeigte links eine vollständige Opticusatrophie. Dazu kam weiterhin ein positiver Wassermann im Blut. Im übrigen war kein pathologischer Befund zu erheben.

Das gesamte Krankheitsbild auf einen Nenner zu bringen, schien zunächst unmöglich. Für Lues fehlten weitere typische Zeichen und die gut bekannte Familienanamnese sprach dagegen. Ein Hirntumor als Ursache der Opticusatrophie wurde differentialdiagnostisch in Betracht gezogen, jedoch zeigte die Röntgenaufnahme des Schädels keine Deformierungen und Zeichen erhöhten Druckes. Therapeutisch wurde eine Schmierkur unternommen, trotzdem man dazu neigte, den positiven Wassermann als unspezifisch anzusehen. Der Erfolg war, daß der Wassermann schon nach 3 Wochen negativ wurde und sich die Unruhe und Aufgeregtheit des Kindes etwas besserten. Der Augenbefund blieb unverändert.

Abb. 1. Struma, Exophthalmus. 1928.

Wir sahen das Mädchen erst 1 Jahr später ambulant wieder. Es war in einem recht guten Gesamtzustand und machte durchaus nicht mehr den Eindruck einer Basedow-Kranken. Es war jetzt ein lebhaftes, intelligentes Kind, das viel schwatzte und fragte. Die nervöse Unruhe hatte sich aus seinem Wesen verloren. Die Struma war nicht größer geworden und nicht mehr so stark durchblutet. Eine Tachykardie lag nicht mehr vor. Der Exophthalmus bestand wie früher. Der Strabismus div. links hatte etwas zugenommen. Der Augenhintergrund war gegen 1928 unverändert. Die WaR. war negativ. — Daß trotz des guten Befindens der Krankheitsprozeß weitergegangen war, bewies eine neuerliche Schädelaufnahme in seitlicher Ansicht. Die Sella zeigte nun eine leichte Deformierung, sie erschien weiter als 1928, war nach vorn mehr ausgebuchtet und die Proc. clin. waren etwas nach hinten geneigt. Es war damit die Vermutung gesichert, daß ein Tumor der Hypophysengegend vorlag.

Weiterhin verlief die Krankheit auch nur noch unter den typischen Zeichen eines solchen Tumors.

Sehr bald nach dem Besuch in der Klinik begann das Kind zu erbrechen, zuerst in Abständen von einigen Wochen, schließlich täglich mehrere Male. Der Zustand verschlimmerte sich so, daß es die Mutter 1930 zum 2. Mal zur Aufnahme in die Klinik brachte.

Wir machten damals ein Encephalogramm, und es zeigte sich, daß der Tumor bereits erhebliche Zerstörungen angerichtet hatte. Auf der Frontalaufnahme erschien der linke Seitenventrikel fast doppelt so breit als der normale rechte. Jedoch war auch der rechte Ventrikel deformiert, denn sein Unterhorn reichte weniger weit caudal abwärts als der Norm entspricht. Der 3. Ventrikel war nach rechts verdrängt und schräg gestellt. Auf der Seitenansicht sah man Vorder-, Hinter- und Unterhorn nur schwach gezeichnet. Das Röntgenbild der Hypophyse wies einen Fortschritt der schon früher angedeuteten Deformierung auf. (Abb. 2 u. 3).

Das Erbrechen hörte bei dem Kinde, dessen Befinden im übrigen verhältnismäßig wenig beeinträchtigt war, bald auf, nachdem es Röntgenbestrahlungen der Hypophyse bekam. Nach 6 Wochen konnte es munter und vergnügt nach Hause entlassen werden.

1932 haben wir das Kind nachuntersucht. Weder Basedow- noch Tumorsymptome waren bei ihm im Laufe der 2 Jahre neu aufgetreten. Es ging bereits

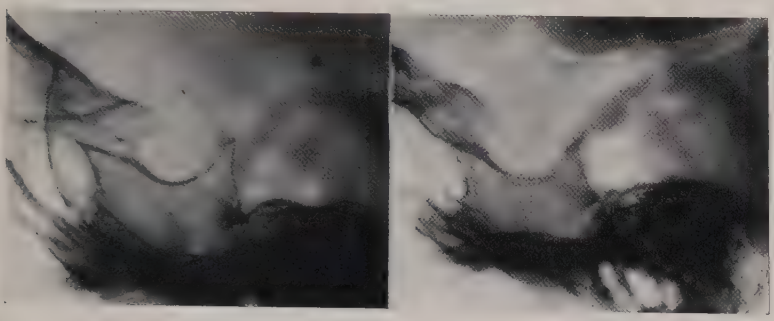


Abb. 2 und 3. Sella turcica. 1928 und 1930.

das 2. Jahr zur Schule, war allerdings nicht versetzt worden. Wegen des Schielens sollte es operiert werden, wenn es größer wäre! Es hatte sich körperlich und geistig unbeeinträchtigt entwickelt und bot bis auf eine geringe Verschlechterung des Visus des rechten Auges keinen gegenüber früher abweichenden Befund. Auch die Sella schien, dem Röntgenbilde nach, keine weitere Veränderung erfahren zu haben.

Erst im Mai 1933 trat ein neuer Fortschritt des Prozesses mit klinisch sehr schweren Erscheinungen, Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Krämpfen und völliger Erblindung auf. Doch haben auch diesmal Röntgenbestrahlungen das Kind so weit gefördert, daß es bereits wieder in die Schule geht und soweit teilnimmt, als das bei seiner Blindheit möglich ist.

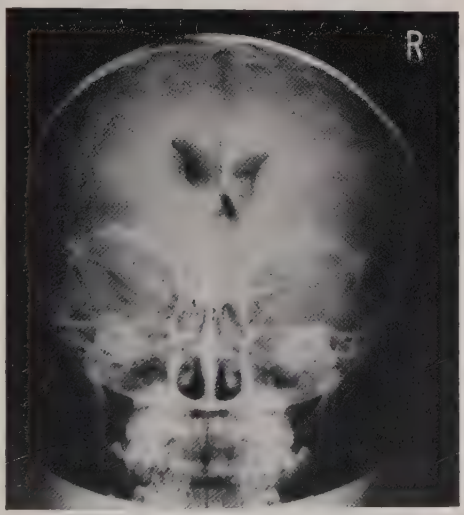


Abb. 4. Encephalogramm. 1930.

Nach dem ganzen Verlauf der Erkrankung ist es jetzt nicht mehr zweifelhaft, daß von Anfang an ein Tumor der Hypophysengegend ihre primäre und wesentliche Ursache war. Schon als die Basedow-Symptome im Jahre 1928 als erstes Beobachtung fanden, lag eine Opticusatrophie vor als eine sehr eindrucksvolle Manifestation des Tumors.

Daß im Laufe des Tumorwachstums eine Hyperthyreose auftrat, ist das Interessante und Bedeutungsvolle dieses Krankheitsverlaufs.

Der seltene Fall bestätigt, daß Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse bestehen, und nach den Ergebnissen der neueren Hypophysenforschung ist anzunehmen, daß eine vermehrte Absonderung von Th.H. des H.V.L. die Basedow-Erscheinungen ausgelöst hat. Trotzdem am Röntgenbild der Sella 1928 noch keine Veränderungen zu sehen waren, muß die Hypophyse schon damals von dem Tumor, der vielleicht nur erst in ihrer Umgebung wucherte, affiziert und in ihrer normalen Funktion gestört worden sein.

Merkwürdig ist, daß das Th.H. anscheinend als einziges der H.V.L.-Hormone in vermehrter Menge abgesondert wurde. Es sei hier nachgetragen, daß wir während des Klinikaufenthalts der kleinen Patientin im Jahre 1930 eifrig nach Zeichen von gesteigerter Sekretion anderer Hypophysenhormone geforscht haben. Der Urin wurde auf Prolane untersucht. Der Wasserhaushalt wurde kontrolliert. Es wurde nach Zeichen für beginnende Akromegalie gefahndet. Die Bewegungen des Blutzuckerspiegels nach Adrenalininjektion wurde festgestellt. Alle Untersuchungen fielen aber normal aus.

Wie es bei unserem Fall dazu kam, daß allein die thyreotrope Funktion des H.V.L. betroffen wurde, ist nicht zu klären. Nur allgemein kann man sagen, daß der Tumor vielleicht bei seinem Wachstum durch besondere Druckverhältnisse einen besonderen mechanischen Reiz abgegeben oder durch vermehrte Durchblutung des Gewebes oder durch besondere Stoffwechselprodukte gerade diese Funktion der Hypophyse beeinflußt hat.

Viel häufiger als die Sekretion des Th.H. scheint die des Prolans einer Beeinflussung zugänglich zu sein. So berichtete *E. I. Kraus* kürzlich, daß er nach lang anhaltenden intrakraniellen Drucksteigerungen, sofern die Hypophyse vom Druck betroffen war, hyperplastische Veränderungen am H.V.L.-Parenchym fand und daß bei 19 von 30 Fällen von Tumor cerebri Prolan im Harn vorhanden war.

Zusammenfassung.

Es wird über einen mit den klinischen Erscheinungen eines Morbus Basedow beginnenden Hypophysentumor berichtet und dabei ein Zusammenhang mit einer anfänglich erhöhten Inkretion von Th.H. des Hypophysentumors angenommen.

Literaturverzeichnis.

Grab, W., Klin. Wschr. **1932 II**, Nr 29. — *Janssen* u. *Loeser*, Arch. f. exper. Path. **163**, H. 5 (1931). — *Junkmann* u. *Schoeller*, Klin. Wschr. **1932 II**, Nr 28. — *Kraus, E. I.*, Klin. Wschr. **1932 II**, Nr 38. — *Loeser*, Arch. f. exper. Path. **163**, 530 (1931). — *Noether, P.*, Klin. Wschr. **1932 II**, Nr 41. — *Oehme, Paal* u. *Kleine*, Klin. Wschr. **1932 II**, Nr 35. — *Paal*, Arch. f. exper. Path. **148**, H. 3/4 (1930) — Klin. Wschr. **1931 II**, Nr 47. — *Schittenhelm* u. *Eisler*, Klin. Wschr. **1932 I**, Nr 26; **1932 II**, Nr 43. — *Zondek, B.*, Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin: Julius Springer 1931.

Göttingen, Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Basel. — Vorsteher: Prof. *E. Wieland.*)

Weitere Mitteilungen über Hemmung spezifischer Rachitisheilung durch exogene und endogene Faktoren.

Von

E. Wieland.

Mit 8 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. November 1933.*)

Die prompte Heilung der Rachitis, einer komplexen chronischen Entwicklungsstörung der ersten Wachstumsperiode (Säuglingsalter) mit vorwiegender Beteiligung des Skelets durch ultraviolettes Licht von bestimmter Wellenlänge (297—305 mμ optimum 302 mμ), nicht unzutreffend auch „Dornostrahlen" genannt, ist heute zu einer feststehenden, weil gesetzmäßig in allen unkomplizierten Rachitisfällen zu konstatierenden Tatsache geworden. Unser ärztliches Vertrauen in die spezifische Heilkraft der ultravioletten Strahlen bei florider Rachitis ist auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen ein so großes, daß wir geradezu geneigt sind, in zweifelhaften Krankheitsfällen die Entscheidung, ob Rachitis vorliegt oder nicht, von dem prompten kurativen Effekt der eingeleiteten Lichttherapie abhängig zu machen. Und zwar ist es völlig gleichgültig, ob *direkte* Strahlentherapie (Sonnen- resp. Quarzlampenstrahlen), oder ob *indirekte* Strahlentherapie mit Darreichung künstlich lichtaktivierter cholesterinhaltiger Substanzen (bestrahlte frische oder Trockenmilch, beliebige Ergosterinpräparate, Vigantol, Radiostol, Viosterol usw. angewandt wird.

Nach 4, längstens 6 Wochen einer sachgemäß durchgeführten Lichttherapie beobachten wir klinisch ein Hartwerden der vorher weichen druckempfindlichen Skeletteile, wiederkehrende Beweglichkeit der bisher unbeweglichen Kinder, Verlust der Schmerzen und der profusen Schweiße. Das Radiogramm der Hand zeigt frisch entstandene dunkle Schatten (Kalkeinlagerungen) an Stelle der früheren durchsichtigen ausgefransten und becherförmig ausgehöhlten Metaphysen und schärfere Konturen sämtlicher Knochen. Manchmal auch neueingelagerte Knochenkerne: lauter Zeichen einer regen mit energischem Kalkansatz einhergehenden Osteogenese. Hand in Hand mit diesen klinisch radiologischen Zeichen fortschreitender Heiltendenz, geht eine Zunahme des erniedrigten Phosphorspiegels im Blut bei annähernd gleichem Calciumspiegel, in schweren Fällen ein gleichzeitiges Sinken des er-

höhten NH_3-Gehaltes im Urin (Rückgang der Acidose) und gesteigertes Längenwachstum.

Fällt die Einleitung der spezifischen Behandlung zufällig zusammen mit einer, der bei Rachitis nicht seltenen *spontanen* Besserungen, einer sog. Remission des Krankheitsprozesses, so können wir ausnahmsweise schon nach 2—3 Wochen den gleichen überraschenden Heilerfolg beobachten. Umgekehrt aber gibt es Rachitisfälle, die sich gegenüber der gleichen sachgemäß durchgeführten direkten oder indirekten Lichttherapie auffällig renitent verhalten. Fälle wo Knochenschmerzen, Schweißbildung, Unbeweglichkeit und ebenso die radiologischen und biochemischen Merkmale der rachitischen Stoffwechselstörung (Ausbleiben der Kalkeinlagerung im Skelet, Erniedrigung des Phosphorspiegels im Blut) Wochen und selbst Monate lang konstant bleiben.

Diese Fälle bieten ein erhöhtes Interesse.

Die Ursachen der geschilderten Renitenz sind wahrscheinlich sehr verschiedenartiger Natur und noch sehr wenig erforscht. Äußere und innere (*exogene* und *endogene*) Momente lassen sich a priori als ursächlich vermuten. Von beiden soll im nachstehenden kurz die Rede sein.

Anfänglich, speziell zu Beginn der *indirekten* Lichttherapie mittels bestrahlter Nahrung (Milch usw.) glaubte man es in solchen Ausnahmefällen mit sekundären, sog. „avitaminotischen" Schädigungen infolge Verschlechterung der Milch durch den Bestrahlungs- und Exsikkationsprozeß zu tun zu haben (Verlust des C- und B-Vitamins der Kuhmilch, *Spolverini*, *Reyer* u. a.). Und diese Möglichkeit läßt sich für gewisse Fälle, nämlich bei Verwendung einer *ungeeigneten* oder durch den Trocknungs- und Bestrahlungsakt *verschlechterten* Milch auch nicht in Abrede stellen (*Wieland*, *Frontali* u. a.). Weitere Erfahrungen an der *Basler Kinderklinik*[1], wo von Anfang an und ausschließlich ein hochwertiges, durch Konstanz seines Vitamingehaltes ausgezeichnetes, bestrahltes *Schweizerisches Trockenmilchpräparat* („Ravix")[2] neben dem

[1] *Wieland*, Première Confér. internationale de la lumière. Lausanne 1928. — Vier Jahre indirekte Lichttherapie (mit bestrahlter Frisch- und Trockenmilch und verschiedenen Ergosterinpräparaten) bei Rachitis an der Basler Kinderklinik. Z. Kinderheilk. **47**, H. 6 (1929).

[2] Der von *Spolverini*, *Reyer* u. a. konstatierte Verlust der Vitamine speziell des Vitamin C in der diesen Forschern zugänglichen bestrahlten Milch trifft jedenfalls nicht zu für unser ausgezeichnetes *Schweizerprodukt „Ravix"*. Dank ihrer glücklichen Zusammensetzung und schonenden Behandlung, und Dank ihres hohen Rohrzuckerzusatzes (6%) unterscheidet sich der Vitamin C-Gehalt in der von uns ausschließlich verwendeten *Schweizer* Trockenmilch „*Ravix*" nicht von demjenigen einer 2 Minuten gekochten guten Frischmilch. Mit anderen Worten: Der angebliche Verlust des C-Vitamins durch den Austrocknungs- und Bestrahlungsprozeß ist bei Ravix zu vernachlässigen und spielt praktisch keine Rolle. Trotz der zahlreichen und ausgezeichneten Ergosterinpräparate des Handels sind wir der bestrahlten Trockenmilch treu geblieben auf der *Basler Kinderklinik*. — Von

bequemen Vigantol benutzt wurde, lehrten indessen, daß nicht das jeweilig benützte hochwertige Heilpräparat (bestrahlte Milch oder bestrahltes Ergosterin) die Schuld trug an der verlängerten Heildauer einzelner Rachitisfälle, sondern gewisse *Besonderheiten der betreffenden Rachitisfälle selber.*

Bekannt ist z. B. die Renitenz der *Frühgeburten*, weniger ausgesprochen diejenige kleiner *untergewichtiger Zwillinge* gegenüber der antirachitogenen Wirkung selbst großer Vigantolgaben. Bei Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g läßt sich das Eintreten klinischer und radiologischer Rachitissymptome nach den Erfahrungen der *Basler Kinderklinik* selbst durch regelmäßige, prophylaktische Vigantol- oder Haliverolgaben nicht verhindern. Auch die Rachitis im Verlaufe einiger (nicht aller Fälle) von *Herter*schem Infantilismus (Coeliacie), sowie die sog. „*renale Rachitis*" erweisen sich der spezifischen Therapie wenig zugänglich. *Schier* und *Stern* glaubten in ihrem bekannten Falle von „unheilbarer" Rachitis[1] — (freilich eine Frühgeburt mit komplizierendem schwerem Grippeinfekt! vgl. weiter unten) — eine acidotische Stoffwechselstörung als Ursache des Versagens der modernen Rachitistherapie anschuldigen zu sollen.

Neuerdings weist *Gerstenberger* (*Cleveland*) auf die wichtige Rolle schwerer *Leberstörungen* (3 Fälle von Cirrhosis hepatis) hin als Ursache einer protrahierten, unheilbaren Säuglingsrachitis (sog. *hepatogene Rachitis*).

Im Verlaufe unserer *eigenen* klinischen Beobachtungen hat es sich immer wieder gezeigt, daß sich namentlich solche Rachitisfälle der spezifischen Behandlung gegenüber renitent erweisen, welche an ganz bestimmten *Komplikationen* litten. Diese Komplikationen waren *fieberhafte Infekte*, speziell solche der Respirationsorgane, aber auch andere fieberhafte Begleitaffektionen, zu denen die Rachitiker in ver-

---

besonders guter Wirkung speziell auch auf das Allgemeinbefinden (Gewichtszunahme und Turgor) ist die bestrahlte Milch bei *rachitischen Flaschenkindern des 2. und 3. Lebenshalbjahres*, während bei Brustkindern sowie bei Frühgeburten und dyspeptischen Rachitikern die bequeme Vigantol- oder Haliverolmedikamention in Tropfenform natürlich die gegebene ist. Uns will immer wieder scheinen, als ob der D-Faktor im natürlichen Rahmen der Milch oder des Lebertranes dargeboten, vom rachitischen Organismus besser ausgenutzt werde und schon in kleineren Dosen wirksam sei, als bei seiner Verordnung in Form der hochwirksamen Reinprodukte des Handels. — Zum Teil mag diese gute Heilwirkung bestrahlter Milch mit deren gleichzeitigem hohen Ca- und Phosphorgehalt zusammenhängen (*Daniels, A. F. Hess*), zum Teil scheint aber auch ein *differentes biologisches Verhalten des D-Faktors verschiedener Herkunft* im tierischen Organismus selbst zu bestehen, das nach neuesten Untersuchungen von *A. F. Hess* (3. Internat. Kongreß für Pädiatrie, *London*, Juli 1933) für den ungleichen spezifischen Heileffekt verschiedener Antirachitica mit verantwortlich ist.

[1] Arch. Kinderheilk. **78** (1925).

mehrtem Maße disponiert sind. Immer wieder konnten wir beobachten, daß es keineswegs *schwere akute* Infekte waren von kurzer Dauer (Anginen, Pneumonien, Magendarmstörungen usw.), welche diese eigenartigen Störungen des Heilverfahrens bewirkten. Sondern leichte, aber chronische, d. h. ständig rezidivierende und sich über viele Wochen erstreckende Infekte. Namentlich die banalen katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege, an welchen zarte Kleinkinder und Säuglinge im Klinikmilieu so häufig erkranken, fieberhafte Infekte des Nasopharynx, welche die Kinderärzte von jeher unter dem bekannten Sammelnamen „Grippe" oder „grippale Erkrankungen" zusammenfassen, sind oft von übelstem Einfluß auf die Heiltendenz der Rachitis unter spezifischer Behandlung.

Braina Chait[1] hat unlängst eine ganze Anzahl solcher Fälle von Heilungsverzögerung spezifisch behandelter Rachitisfälle aus der *Basler Kinderklinik* mitgeteilt.

Da derartige chronische fieberhafte Infekte das sonstige Gedeihen, speziell die Gewichtszunahme der kleinen Rachitiker nicht notwendig in Mitleidenschaft zu ziehen pflegen, so glaubten wir eine Zeitlang deren hemmende Wirkung auf den spezifischen Heilungsprozeß der Rachitis mit der anhaltend erhöhten Körpertemperatur erklären zu sollen. Das Fieber an sich, vorausgesetzt daß es lange dauert, würde nach dieser Auffassung die Heilung der Rachitis hemmen. Allein außer dem Fieber wird man doch in erster Linie an eine direkte toxische Schädigung des Organismus infolge des exogenen Infektes denken dürfen. Die Annahme einer derartig infektiös toxischen Hemmung liegt unserem modernen medizinischen Denken entschieden näher als der Gedanke an bloße Fieberfolgen. Für diesen *exogenen* Hemmungsfaktor spezifischer Rachitisheilung ein weiteres Beispiel aus der letzten Zeit:

Ein $4^1/_2$ Monate alter Säugling mit florider Rachitis (Kraniotabes, Rosenkranz, Schweiße usw., Hypophosphatämie und radiologisch-klinische Veränderungen) war am 25. I. 1931 wegen akuter Bronchopneumonie in schwerkrankem Zustande eingewiesen worden. Schon in den ersten 5 Tagen nach Klinikeintritt heilte die Pneumonie unter der üblichen physikalisch-diätetischen Therapie bei gleichzeitigem Ravixgenuß ($^1/_2$ Liter bestrahlte Trockenmilch pro die gegen die begleitende Rachitis) glatt aus. Und auch ein Teil der floriden Rachitissymptome (Kraniotabes, Schweiße usw.) bildeten sich innerhalb der nächsten 14 Tage zurück. Da unterbrach eine hoch fieberhafte Pyelitisinfektion von 3 Wochen langer Dauer, gefolgt von einem mehrtägigen Pneumonierezidiv, die weitere Besserung der Rachitis. 6 Wochen lang (vom 24. II. bis 8. IV. 1931) dauerten die Rachitiserscheinungen an, trotz dauerndem Ravixgenuß. Die Unterschenkel blieben schmerzhaft nnd biegsam. Das Radiogramm der Hand zeigte keine vermehrte Kalkeinlagerung und der Phosphorspiegel erholte sich nicht über 3,8 mg%, der

[1] *Braina Chait*, Heilungsverzögerung florider spezifisch behandelter Rachitis infolge komplizierender Infekte. Mschr. Kinderheilk. **51**, H. 1, 32f. (1931).

Calciumspiegel nicht über 8,3 mg%. Dank der guten Appetenz des, abgesehen von seiner Rachitis, ungewöhnlich gut entwickelten über 6 kg schweren Kindes, nahm dessen Körpergewicht während der langen Infektionsperiode noch zu bis 7 kg. Aber erst 3 Wochen nach der definitiven Ausheilung des fieberhaften chronischen Doppelinfektes schwand unter fortwährendem Ravixgebrauch die weiche, schmerzhafte Konsistenz des Skeletes, und stellte sich allmählich die radiologische und biochemische Heilung der Rachitis ein. Am 12. IV. brach der erste, am 20. IV. der zweite Schneidezahn durch. Am 1. V. wurde das Kind heil entlassen. Statt bloß 4 hatte die Heilung der Rachitis volle 10 Wochen gedauert. (Kurve siehe „Monatsschrift für Kinderheilkunde", Bd. 51, H. 1, S. 45.)

Wir glauben gerade diesem Krankheitsverlauf entnehmen zu dürfen, daß es weniger das Fieber an sich bzw. dessen Dauer und Höhe ist (das hohe initiale Pneumoniefieber war auch hier wieder ohne übeln Einfluß auf die Rachitis), welches die indirekte Lichttherapie vorübergehend völlig zum Scheitern brachte, als vielmehr die toxische Schädigung des Kindes durch den schweren komplizierenden Doppelinfekt (interkurrente Pyelitis mit Pneumonierezidiv).

Über Wesen und Art der vermeintlichen Toxinwirkung sind wir freilich vorderhand kaum besser unterrichtet als über den Weg, auf dem dieselbe, resp. der kausale exogene Infekt im rachitischen Organismus angreift. Wir konstatieren bloß die Folgen, die beschriebene Verlängerung des Heiltempos spezifisch behandelter florider Rachitis.

Solange unsere Anschauungen über den Hergang der spezifischen Rachitisheilung und über den Angriffspunkt des künstlich zugeführten lichtaktivierten Antirachitisfaktors[1] im rachitischen Organismus noch nicht geklärt sind, lassen sich hierüber höchstens Vermutungen äußern.

Wir wissen aus den genauen Stoffwechseluntersuchungen *Györgys*, *Hottingers* u. a. an florid rachitischen Kindern unter Ergosteringebrauch nur soviel, daß die spezifische Umstellung des Mineralstoffwechsels, welcher die Heilung einleitet, sogleich nach der ersten Dosis bestrahlten Ergosterins einsetzt. Das erste Symptom ist die Hemmung der gesteigerten Ca-Ausscheidung durch den Urin und die Erhöhung der Ca-Resorption vom Darm aus. Als Folge tritt stark vermehrte Ca-Retention ein. Ganz allmählich hebt sich der Phosphorspiegel und zuletzt schwindet die rachitische Acidose. Ob aber der Anstoß zu diesem Heilungsvorgang vom intermediären Stoffwechsel ausgeht (*György* u. a.), oder von der krankhaft (rachitisch) erweichten Knochengrundsubstanz, welche durch die Berührung mit dem erneut im Blut zirkulierenden Antirachitisfaktor wieder Calcium-aufnahmefähig wird und Calcium aus

[1] Wir vermeiden vielleicht besser die Bezeichnung „Rachitisvitamin" oder Vitamin D (*McCollum*) für das aktive antirachitische Prinzip, weil der Vitamincharakter des unter dem Einflusse ultravioletten Lichtes von 290—304 mμ Wellenlänge in allen cholesterinhaltigen Substanzen in- und außerhalb des menschlichen Körpers entstehenden Rachitisheilstoffes, oder Antirachitisfaktors noch keineswegs feststeht, ja sogar eher unwahrscheinlich ist (*A. F. Hess*, *v. Pfaundler* u. a.).

Blut und Geweben an sich reißt, dürfte schwer zu entscheiden sein. Jedenfalls muß der Heilstoff, um überhaupt lokal wirken, d. h. zu den kranken Knochen gelangen zu können, zunächst ins Blut aufgenommen werden. Wir können uns also den hemmenden Einfluß eines komplizierenden Infektes auf die Rachitisheilung am ehesten etwa so vorstellen, daß der therapeutisch zugeführte Antirachitisfaktor auf seinem langen Wege zwischen dem Orte seines Entstehens (bestrahlte Haut bei *direkter* Lichttherapie, Magendarmkanal bei *indirekter* Lichttherapie) und zwischen dem Haupterfolgsorgan, dem erweichten Skelet, abgefangen, gleichsam mit Beschlag belegt wird, so daß er trotz andauernd reichlicher Zufuhr seine Ca-speichernde Heilwirkung auf den kranken Knochen nicht mehr im bisherigen Maße auszuüben vermag.

Nun sind aber alle Hemmungen der Rachitisheilung endogener oder exogener Natur, die bisher erwähnt wurden, d. h. die hepatogene (*Gerstenberger*), die enterogene (Coeliacie), die renale so gut wie die aus der *Basler Kinderklinik* eingehend beschriebene Frühgeburten-Rachitis und die chronische Infektrachitis schwerlich die einzigen Faktoren, welche die spezifische Wirksamkeit des Antirachitisfaktors zu hemmen imstande sind. Sie sind bloß die häufigsten, auffallendsten und bisher am besten bekannten. Daneben scheint es noch andere, namentlich *endogene* Faktoren zu geben, die weniger offen zutage liegen und die ähnlich wie chronische Infekte gelegentlich einen hemmenden Einfluß zu entfalten vermögen auf die spezifische Heilwirkung des Antirachitisfaktors. Zum Unterschied von den bisher angeführten Fällen handelt es sich nicht sowohl um rachitische Säuglinge mit im wesentlichen auf Milch eingestellter Nahrung, als vielmehr um etwas *ältere* floride Rachitiker, die außer Milch reichlich Mehl und gemischte Kost erhalten. Auch unterscheidet sich der Vorgang der Heilverzögerung insofern deutlich von dem erstbeschriebenen gewöhnlichen, bald endogenen (Frühgeburt), bald *exogenen* (infektiösen) Typus, als der schließliche Heilerfolg bei diesen älteren Rachitikern keineswegs geknüpft ist an die Fortdauer der spezifischen Behandlung mit Antirachitisfaktor. Vielmehr tritt der Heilerfolg unabhängig ein von jeder weiteren „Vitamin D"-Zufuhr, einzig und allein auf Grund eines bestimmten Nahrungswechsels.

Als Beispiel für diesen zweiten, seltenen Verlaufstypus von *Hemmung spezifischer Rachitisheilung* folgendes:

Wir hatten kürzlich Gelegenheit einen $1^{8}/_{12}$jährigen floriden Rachitiker 5 Monate lang auf der Klinik zu beobachten und zu behandeln, dessen Rachitis auf die übliche spezifische Therapie („Ravix") zunächst prompt reagierte, um dann mit einem Male und trotz andauernder Fütterung mit Antirachitisfaktor und trotz Ausschluß aller komplizierenden exogenen (infektiösen) Momente viele Wochen hindurch stationär zu bleiben und dem D-Faktor gegenüber refraktär zu

bleiben. Erst eine kleine Diätänderung führte zweimal eine prompte, zunächst bloß vorübergehende, dann aber auch definitive Heilung herbei, und zwar bemerkenswerterweise ohne weitere Zufuhr von Antirachitisfaktor. Es sei auf die zugehörige Nahrungs- und Gewichtskurve, sowie auch auf die verschiedenen Radiogramme verwiesen. Sie bilden die beste Illustration zu der wechselnden Reaktion der bestehenden Rachitiserkrankung gegenüber Einflüssen, die weniger in Ungleichheiten der Therapie oder in exogenen Momenten (Infekten) gelegen sein können, sondern für die gleichsam per exclusionem kaum etwas anderes als die wechselnde Art der *Nahrung* verantwortlich gemacht werden muß.

R. Kr. Ein 1 Jahr 8 Monate alter Knabe. Eintritt in die *Basler Kinderklinik* am 2. XII. 1931 wegen starken Schwitzens, Unfähigkeit zu sitzen, zu stehen oder zu gehen und wegen Schreiens bei jeder Berührung.

Anamnese: Patient ist das jüngste von 6 Geschwistern, die sich in ländlichen Verhältnissen kräftig entwickelten, alle mit 1 Jahr gehen konnten und keinerlei Rachitissymptome zeigten. Trotz künstlicher Ernährung angeblich gutes Gedeihen in den ersten 6 Monaten. Erste Zähne mit 7 Monaten. Ernährung zu Hause gemischte Kost, reichlich Milch (mehr als 1 Liter pro die). Im Frühjahr 1931 schwere Pertussisinfektion von seiten der schulpflichtigen Geschwister, die den Kleinen 6 Monate lang mit langwierigen fieberhaften Komplikationen (Bronchopneumonie), d. h. den ganzen Sommer ans Bett und ins „sonnenlose" Zimmer fesselte. Die ersten unbeholfenen Geh- und Stehversuche nach Überstehen der Pertussis im Alter von $1^1/_2$ Jahren (Herbst 1931) wurden wegen starker Schmerzen und Schwäche rasch wieder aufgegeben.

Eintrittsstatus: Kleines, rosiges, gut genährtes Kind von bloß 9,6 kg Körpergewicht mit 12 Zähnen und unförmlich großem, vierkantigem Kopf (Frontooccipitaldurchmesser 50 cm) auf schmalem Thorax (Mammillarumfang 45 cm) mit Rosenkranz, Harrison, Froschbauch und äußerst schlaffen druckempfindlichen Beinen, die mühelos hinter die Ohren heraufgeschlagen werden können (vgl. Abb. 1, Kind bei Spitaleintritt). Das Kind ist unfähig zu sitzen und zu stehen, kann nicht einmal den schweren Kopf heben. In summa das Schulbild einer schweren unkomplizierten Rachitis des 2. Lebensjahres mit entsprechendem radiologischem Verhalten des Skelets (vgl. Abb. 2, Radiogramm der rechten Hand). Hypophosphatämie (Serumphosphor 2,3 mg%, Serumcalcium 9,9 mg%), Temperatur 36,8°. Blutbild: Hämoglobin 65, Erythrocyten 4600000, Leukocyten 6000, ohne weitere Besonderheiten.

Weiterer Verlauf: Sofortiges Einsetzen der spezifischen Behandlung mit der an unserer Klinik neben Vigantol von jeher üblichen gleich heilkräftigen *Schweizer Trockenmilch „Ravix"*. Vom 4. bis 20. XII. 1931 trinkt das Kind täglich $^1/_2$ Liter „Ravix" und dazu $^1/_2$ Liter dicke Mehlsuppe mit Gemüse und Obstzulagen. (Diät Nr. 1 mit etwa 105 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht.) Darauf erfolgte die gewohnte rasche Besserung des klinischen Bildes, Abnahme der Schmerzen und der Schweiße, spontanes Aufrichten und Stehen am Bettrand (vgl. Abb. 3, das Kind noch etwas mühsam am Bettrand stehend nach 18 Tagen Genuß von „Ravix"). Besserung des radiologischen Verhaltens (frische Kalkeinlagerung in der Handwurzel) und des blutchemischen Verhaltens (Ansteigen des Phosphor im Serum auf 4,7 mg%; Calcium = 9,9 mg%) unter gleichzeitiger Gewichtszunahme bis 10,3 kg, d. h. um 900 g (sogenannte 1. Heilperiode in den ersten 18 Tagen des Klinikaufenthaltes (vgl. *Kurve*), (rasche Besserung der Rachitis unter Gewichtszunahme [Abb. 4]).

Abb. 1. R. Kr. $1^{8}/_{12}$ Jahre alt, beim Eintritt in die Klinik (Dezember 1931). Man beachte das Caput quadratum, die hochgradige Muskelschlaffheit, die Auftreibung der Epiphysen an beiden Vorderarmen (*Rachitis florida*).

Abb. 2. Radiogramm der rechten Hand beim Eintritt (Dezember 1931). Bloß 2 Handwurzelkerne. Becherförmige Aushöhlung der Metaphysen von Radius und Ulna sowie der Metacarpalia. Serum-P = 2,3 mg%; Serum-Ca = 9,9 mg%.

Abb. 3. R. Kr. nach Genuß von $^{1}/_{2}$ l „*Ravix*“ während *18 Tagen*. — Das vorher unbewegliche Kind richtet sich spontan am Bett auf, schreit nicht mehr bei Berührung (rascher Heilerfolg der spezifischen Therapie). Serum-P = 4,7 mg%; Serum-Ca = 9,9 mg%.

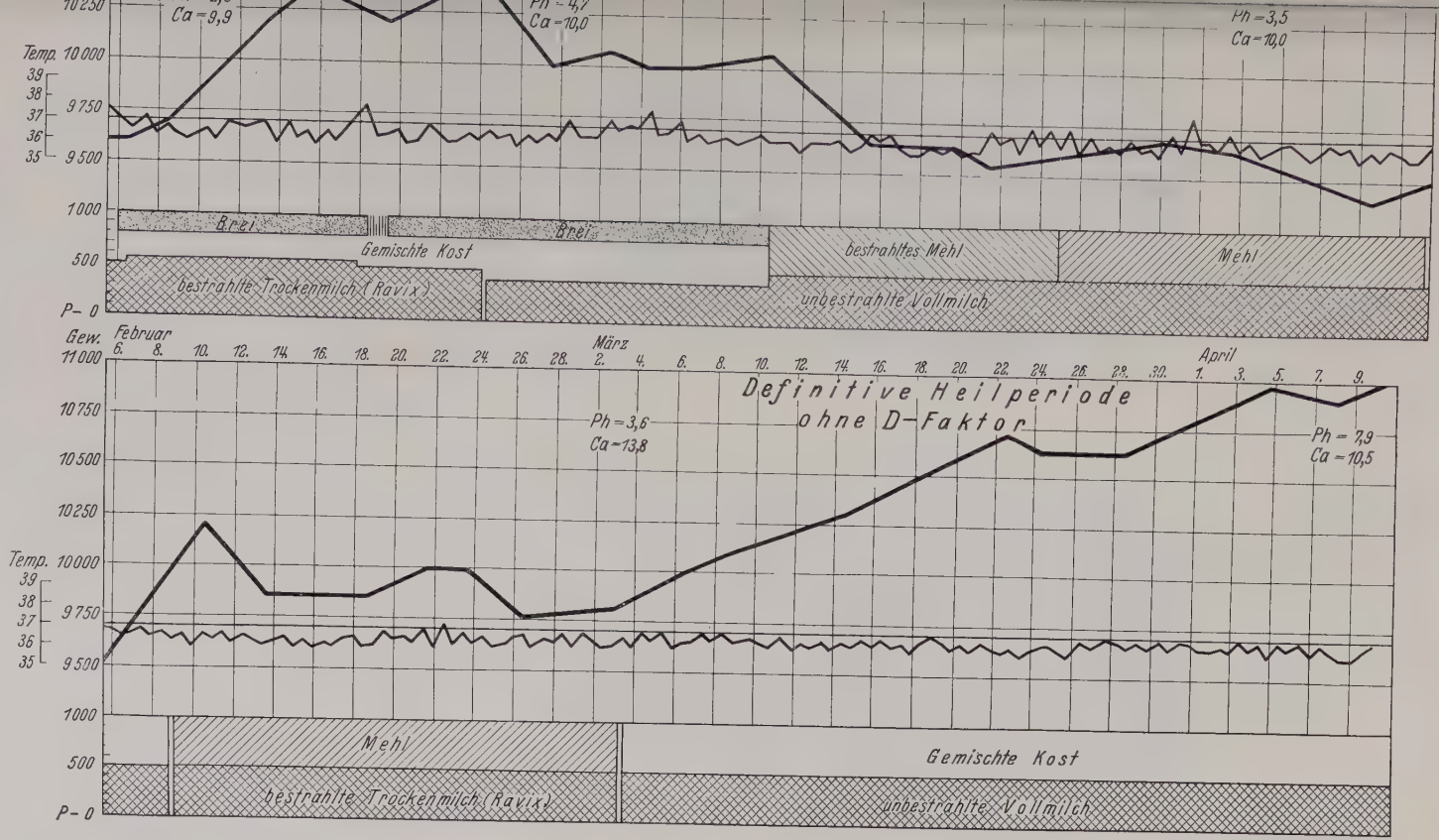


Abb. 4. *Verzögerung der spezifischen Rachitisheilung infolge Ersatz der Gemüse-Obst-Milch-Diät durch einfache Milch-Mehl-Diät.* — Auf die *erste Heilperiode* mit steiler Gewichtszunahme und Ansteigen des Serum-P von 2,3 auf 4,7 mg% während des 18tägigen „*Ravix*"-Genusses neben Gemüse-Obst-Diät folgt ein $2^1/_2$ *Monate langer Heilungs- und Gewichtsstillstand* mit Absinken des Serum-P von 4,7 auf 3,6 mg% und unter allmählichem Ansteigen des Serum-Ca auf 13,8 mg% trotz fortwährender Zufuhr von D-Faktor (zunächst in Form von bestrahltem Mehl neben Vollmilch, später wieder wie zu Beginn in Form von bestrahlter Vollmilch neben Mehl). — Erst anfangs März in den letzten 4 Wochen nach Aussetzen des D-Faktors und nach Rückkehr zur gewöhnlichen Vollmilch neben reichlich Obst und Gemüse erfolgt rasche Heilung der Rachitis unter gleichzeitigem Gewichtsanstieg (sog. *definitive aspezifische Heilperiode*).

Vom 21. XII. 1931 bis 8. II. 1932 Aussetzen der bestrahlten Milch bei im übrigen gleichbleibender Kost (täglich $^1/_2$ Liter Vollmilch und $^1/_2$ Liter dicke Mehlsuppe, die aus einem uns zu Versuchszwecken übergebenen bestrahltem Weizenmehl bestand; sogenannte Diät 2 mit bloß 95—100 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht). Die etwas einförmige, calorienarme Nahrung wurde ungern genommen, dabei erfolgte ein langsamer Rückgang des Körpergewichtes auf 9,4 kg, den auch reichliche Zulage von Butter nicht aufzuhalten vermochte. Während sich die Rachitis klinisch und radiologisch wider Erwarten gar nicht besserte (vgl. Abb. 5,

Abb. 5. Kind am 27. I. 1932 nach 6 Wochen bestrahltem Mehl und $^1/_2$ l Vollmilch pro die. Das Radiogramm der rechten Hand zeigt wieder die gleiche Struktur wie beim Eintritt (becherförmige Auffransung aller Metaphysen, keine Vergrößerung der Handwurzelkerne). *Heilungsstillstand und Sinken des Blut-P.* Serum-P = 3,5 mg%; Serum-Ca = 10,0 mg%.

Abb. 6. Radiogramm der rechten Hand am 3. III. 1932. Trotz Rückkehr zur „Ravix" während 4 Wochen *keine merkliche Zunahme der Kalkablagerung* in der Handwurzel, keine Besserung der Rachitis außer *Hypercalcämie.* Serum-P = 3,6 mg%; Serum-Ca = 13,8 mg%. Verlust des Stehvermögens! und Gewichtsabnahme.

Radiogramm der rechten Hand nach 6 Wochen Milch-Mehl), veränderte sie sich blutchemisch sogar deutlich zu ihrem *Nachteil* (Rückgang des Serumphosphor von 4,7 mg% am 27. I. auf 3,5 mg%; Ansteigen des Serumcalcium auf 10 mg%), (sogenannte erste Stillstandsperiode, vgl. Kurve: Heilungsstillstand unter Gewichtsrückgang).

Bloß am Schluß dieser unbefriedigenden 6wöchigen Periode, als außer Milch und Mehlsuppe während 5 Tagen noch versuchsweise Obst und Gemüsezulagen gereicht wurden (Diät 1) erfolgte *vorübergehend* ein prompter Gewichtsanstieg auf 10 kg. Er ließe sich als sogenannte *zweite Heilperiode* charakterisieren (vgl. Kurve). Sonst aber blieb alles beim alten, so daß wir am 9. II. 1932 wieder zur früheren bewährten *bestrahlten Trockenmilch* zurückkehrten. Das Kind erhielt vom 9. II.

bis 3. III. 1932, also fast 4 Wochen lang, genau wie zu Beginn täglich $^1/_2$ Liter „Ravix" und $^1/_2$ Liter dicke gewöhnliche, d. h. unbestrahlte Mehlsuppe und 3 bis 4 Zwieback (Diät 2 mit „Ravix").

Allein statt der erwarteten raschen Besserung der Rachitis blieb diesmal jeder spezifische Heilerfolg aus. Trotz der 4 Wochen langen erneuten Behandlung mit „*Ravix*" zeigt das Radiogramm der Hand am 3. III. 1932 die nämliche Knochenkernzahl und -größe und fast gleich starke Kalkeinlagerung wie am 27. I., d. h. 6 Wochen früher (vgl. Abb. 6). Der Serumphosphor beträgt immer noch 3,6 mg% und nur das Serumcalcium ist von 12,8 mg% auf 13,8 mg% gestiegen. Das Kind sitzt zwar frei, hat aber immer noch schlaffe, druckempfindliche Unterschenkel, und hängt noch gleich mühsam am Bettgeländer wie am 20. XII. 1931 nach der 18tägigen initialen Besserung. Außer der ausgesprochenen Bluthypercalcämie (13,8 mg%) keine deutliche Einwirkung auf den rachitischen Krankheitsprozeß wahrnehmbar. Sonstige Krankheitssymptome fehlen. Es besteht keine Spasmophilie. Stuhl regelmäßig. Der wöchentlich untersuchte Urin ohne pathologischen Befund. Temperatur nie über 37°. Blutbild wie oben: sogenannte *zweite Stillstandsperiode* trotz 4 Wochen dauernder energischer Behandlung mit Antirachitisfaktor (bestrahlte Trockenmilch).

Abb. 7. R. K. 2 Jahre alt. Beim Austritt Anfang April 1932. — Das Kind steht fast frei. Knochen hart, nicht mehr druckempfindlich. An die überstandene floride Rachitis erinnern der schmale Thorax, die Plattfüße und die harten, nach außen gekrümmten Unterschenkel.

Angesichts dieses Versagens der spezifischen antirachitischen Behandlung auf den floriden Rachitisprozeß, das durch keinerlei komplizierende Erkrankung erklärt wurde, gingen wir am 5. III. 1932 wieder versuchsweise über zu der eingangs bewährten *obst- und gemüsereichen Beikost* (sogenannte Diät I mit 105 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht) unter Reduktion des täglichen Milchquantums auf 400 ccm und Zulage von Rohkost („Birchermüsli"). Jedoch verzichteten wir wegen der eingetretenen Hypercalcämie auf jede weitere Zufuhr von D-Faktor. Auf diese einfache Koständerung erfolgte, eigentlich wider alles Erwarten, nicht bloß prompter Gewichtsanstieg und zunehmende Lebhaftigkeit mit zunehmendem Bewegungsdrang des Kindes (vgl. Kurve). Sondern die biegsamen Beine wurden hart und verloren ihre Druckempfindlichkeit. Das Kind lernte frei stehen (Abb. 7, das Kind beim Austritt). In der Handwurzel reichliche frische Kalkeinlagerungen

(Abb. 8, Radiogramm der rechten Hand am 2. IV. 1932). Der Serumphosphor beträgt 7,0 mg%, Serumcalcium nur noch 10,5 mg%. Mit anderen Worten: Das jetzt 2 Jahre alte, 11 kg schwere Kind konnte am 9. IV. 1932 5 Wochen nach Aussetzen der völlig wirkungslosen Behandlung mit dem sonst so heilkräftigen „Ravix" einfach nach Übergang zur Gemüse- und Obstdiät von seiner floriden Rachitis definitiv geheilt und mit einer Gewichtszunahme von 1 kg entlassen werden (sogenannte zweite oder definitive Heilperiode, ohne spezifische Behandlung unter Gewichtszunahme zustande gekommen).

Abb. 8. Radiogramm der rechten Hand am 2. IV. 1932, d. h. 4 Wochen später als Abb. 6. Nach Übergang zu *Gemüse-Obst-Diät ohne jede weitere Zufuhr von Antirachitisfaktor.* — Verkalkung überall deutlicher. An Stelle der becherförmigen Ausbuchtungen an den Metaphysen dunkle, horizontale Kalkbänder, besonders am Radius. — Frisch entstanden: Kern der unteren Radiusepiphyse. *Aspezifischer Heilerfolg.* Serum-P = 7,0 mg%; Serum-Ca = 10,5 mg%.

Eine im November 1932, 7 Monate nach Spitalentlassung, vorgenommene *Nachuntersuchung* des jetzt $2^1/_2$ Jahre alten Kindes ergab folgendes: Das Kind war zu Hause immer gesund, aß alles, ging den ganzen Tag im Freien umher ohne zu ermüden. Blühendes Aussehen, Größe 82 cm, Gewicht 13,1 kg, 16 gesunde Zähne. Froschbauch und Hypotonie verschwunden. Unterschenkel hart, bloß zu unterst noch stark einwärts gebogen. Serumphosphor 5,0 mg%, Serumcalcium 10,0 mg%.

Diagnose: Residuen schwerer, völlig abgeheilter Rachitis.

Rekapitulation und Epikrise.

Fassen wir die Krankengeschichte zusammen, so handelt es sich um eine floride Rachitis bei einem Kinde *jenseits der Säuglingsperiode* — (schwere Rachitis nach Pertussis, deren Symptome sich aber nach 18 Tagen spezifischer Therapie bei gemischter Kost in üblicher Weise gebessert hatten, dann aber *2 Monate völlig stationär geblieben waren*, ja sich trotz andauernder Zufuhr von D-Faktor in anfangs ungenügender, dann aber in völlig genügender Dosis klinisch und blutchemisch deutlich verschlechtert hatten). — Beim völligen Fehlen *exogener* hemmender Momente (Fieber, Grippe, Husten, Leukocytose, kurz einer der gewöhnlichen Rachitiskomplikationen) kann der Grund für die auffallende Heilungsverzögerung kaum anders als in endogenen Momenten gesucht werden. Ein bloßes partielles Unvermögen der spezifischen Therapie anzunehmen, etwa infolge Ersatzes der bestrahlten Milch durch bestrahltes Mehl[1] verbot einmal der Umstand, daß die Renitenz der Rachitis gegenüber dem D-Faktor auch bei *Rückkehr*

zum bewährten „Ravix" völlig gleich geblieben war und zweitens das Eintreten der *Hypercalcämie* (*13,8 mg% Serumcalcium*) gegen Ende der 2. *„Ravix"*-Periode. Das Zustandekommen dieser Hypercalcämie ist nur verständlich als Effekt der spezifischen Therapie, freilich ohne gleichzeitige Besserung der klinischen und radiologischen Rachitissymptome. Umgekehrt scheint die rasche und *spontane, d. h. ohne jede weitere Zufuhr von D-Faktor* innerhalb 4—5 Wochen erfolgte *definitive Heilung* zu beweisen, daß die Hemmung nichts mit der Qualität des verwandten Antirachiticums[1] zu tun hatte, sondern in einer ganz anderen Richtung gesucht werden muß. Da auch alle sonstigen Umweltfaktoren (Luftgenuß, Belichtung des kleinen Rachitikers, der stets ans Bett und ans Zimmer gebunden blieb) immer gleich geblieben waren während der 5 Monate langen winterlichen Beobachtungszeit, so liegt es nahe, sowohl für die lange Heilungsverzögerung als auch für die schließliche Spontanheilung an Stelle einer völlig hypothetischen Unwirksamkeit des „Lichtfaktors" den *Ernährungsfaktor* verantwortlich zu machen. Die *Nahrung*, speziell die neben der konstanten Milchmenge von $^1/_2$ l pro Tag gereichte *Beikost*, war in der Tat gewissen Wechseln unterworfen.

Vergleichen wir die Art der Ernährung des Kindes in der ersten und letzten Klinikperiode, d. h. während den zwei durch die lange Stillstandsperiode voneinander geschiedenen Heilperioden (vgl. Kurve), so fällt folgendes auf: Die Nahrung war während der Heilperioden jedesmal etwas *calorienreicher* (etwa 105 statt etwa 95—100 Cal. pro Kilogramm

[1] Zweifellos stand das kurze Zeit an Stelle der *„Ravix"* verfütterte *bestrahlte Mehl* weit zurück an antirachitischer Heilkraft hinter unserem bewährten *Schweizerischen* Trockenmilchpräparat. Allein wir vermögen diesem vorübergehenden *Wechsel in der Wahl des Antirachiticums* keine entscheidende Bedeutung beizulegen für das Zustandekommen der beschriebenen lange dauernden Hemmung des spezifischen Heilungsvorganges. Höchstens für die kurze Zeitspanne der „Mehlperiode" mit ihrem Gewichtsrückgang käme vielleicht ein gewisses gleichzeitiges Ungenügen der Zufuhr von Antirachitisfaktor in Frage. Der anschließende mehrwöchige Heilungsstillstand dagegen, blutchemisch gesprochen ein richtiges *Rachitisrezidiv mit Gewichtsstillstand*, das sich trotz Rückkehr zu *„Ravix"* und *unter ihrem ständigen Gebrauch eingestellt und immer verschärft hatte*, kann unmöglich auf Verwendung eines ungenügenden oder minderwertigen Rachitismittels zurückgeführt werden. Wir kennen die antirachitische Wirkungsweise unserer bestrahlten *Schweizer* Trockenmilch genau. Obgleich letztere, speziell die von uns damals angewandten Milchproben nicht auf biologischem Wege standardisiert waren, so handelte es sich doch um ein klinisch erprobtes und absolut zuverlässiges Präparat. Das beweißt sowohl der anfängliche Heilerfolg in unserem obigen Falle, wie auch eine Reihe gleichzeitig und mit der gleichen bestrahlten Trockenmilch behandelter rachitischer Säuglinge, deren Rachitis unter dieser Behandlung in der üblichen Zeit von 4 Wochen glatt ausheilte. Das Versagen der spezifischen Therapie in unserem Falle läßt sich also unmöglich erklären durch Mängel in der Qualität des verwandten D-Faktors.

Körpergewicht), namentlich aber viel *abwechslungsreicher*, speziell viel *obst- und vitaminreicher* als während der Stillstandsperiode, wo das Kind nur die üblichen eintönigen Milch-Mehl-Mischungen mit Fettzulage erhielt.

Nun bildet freilich ein erhöhter Caloriengehalt der Nahrung nach heutiger wohlbegründeter Anschauung keineswegs ein die Rachitisheilung begünstigendes Moment. Im Gegenteil pflegen Milch und Mehlmast Rachitis zu begünstigen und ihren Verlauf zu erschweren. Wissen wir doch seit den systematischen Ernährungsexperimenten bei Rachitikern seitens *Czerny*, *Jundell* und deren Schüler, daß es durch systematische *Nahrungsbeschränkung* (bloß 65—75 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht, wobei das Körpergewicht stationär bleibt oder absinkt [*Jundell*]) gelingt, Rachitis direkt zu heilen. Und zwar sowohl mit als ohne Kombination mit D-Faktor (Lebertran), dessen antirachitische Heilwirkung nach *Jundell*[1] durch andauernde Überfütterung geradezu illusorisch gemacht wird. Jedenfalls dürfen wir auf Grund dieser Tatsachen die erhöhte Calorienzahl der Nahrung und den jeweiligen Gewichtsanstieg während der beider Heilperioden bei unserem Rachitiker keineswegs betrachten als ein die Heilung der Rachitis beförderndes, sondern im Gegenteil als ein der Heilungstendenz *entgegenwirkendes* Moment.

Die calorisch niedrige und mit wenig Lust genossene Kost während der langen, $2^1/_2$ Monate dauernden Stillstandsperiode ist wohl verantwortlich für den sonst unverständlichen Rückgang des Körpergewichts. Keineswegs aber für den gleichzeitigen Heilungsstillstand der Rachitis. Da vorübergehende Nahrungskarenz die Heilungstendenz der bestehenden Rachitis nicht hemmt, sondern im Gegenteil beschleunigt, so kann die ursächliche Bedeutung des Ernährungsfaktors für den intermittierenden Heilverlauf bei unserem Rachitiker jedenfalls nicht in einem *quantitativen*, sondern er muß in einem zeitweisen *qualitativen* Ungenügen der Nahrung gelegen sein.

In der eben erwähnten, neuerdings von *Jundell* am nachdrücklichsten betonten Tatsache vom *heilsamen Einflusse jeder systematischen Unterernährung* auf Frequenz und Progredienz der Säuglingsrachitis erblickt *Verfasser*, wie bei diesem Anlaß nochmals ausdrücklich (vgl. früher schon in Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Budapest **1928**, 381) erwähnt sein mag, den Schlüssel für die sonst unverständliche Diskrepanz zwischen *seiner und der meisten Rachitiskenner Auffassung* und zwischen der abweichenden Interpretation *Jundells* (l. c.) in bezug auf das *Wesen der gewöhnlichen Säuglingskraniotabes*. Die meisten Pathologen und Kinderkliniker sehen bekanntlich im weichen Hinterkopf der Säuglinge des ersten und zweiten Trimenons inklusive in allen vorübergehenden, d. h. oft wieder rasch ausheilenden Befunden von „*Supraoccipitaler Schädelweichheit*“ (*Wieland*) mit Recht ein untrügliches *initiales* Rachitissymptom. Nach *Jundell* dagegen hätte diese Säuglingskraniotabes in den meisten Fällen gar nichts mit echter Rachitis zu tun, weil dieselbe nur ausnahmsweise übergeht in die bekannten Folgeerscheinungen am übrigen

[1] *Jundell*, Die klinische Bedeutung der Kraniotabes. Acta paediatr. (Stockh.) **2**, 1—40 (1932).

Skelet (Rosenkranz, Harrison, Epiphysenschwellung usw.), Folgeerscheinungen, die auch *Jundell* als echt rachitisch anerkennt. Die große Heiltendenz und die sehr geringe Neigung zur Progredienz, welche die Kraniotabes der nach *Jundells* Vorschrift ernährten *schwedischen* Säuglinge im allgemeinen charakterisiert, läßt *Jundell* und seine Schüler (*Hoyer*) an der echt rachitischen Natur der fraglichen „supraoccipitalen Schädelerweichung" zweifeln und eine von Rachitis unabhängige bloße Wachstumserscheinung, eine Art *physiologische Schädelverdünnung* oder *Osteoporose* im Sinne *Friedlebens* annehmen. Die hierfür neuerdings wieder ins Feld geführten rein klinisch statistischen und vergleichstherapeutischen Gründe (gleich viele Fälle von Kraniotabes bei unbehandelten und bei intensiv prophylaktisch mit Lebertran und Ergosterin behandelten Säuglingen!) sind kaum überzeugend. Namentlich deshalb nicht, weil sie des radiologischen und histologischen Beweises ermangeln für deren angeblich nicht rachitische Natur. Die überraschend gut übereinstimmende Zahl der Kraniotabesfälle (über 58% leichte „supraoccipitale Kraniotabes" *Wieland*) sowohl bei den vielen seit Geburt intensiv prophylaktisch mit D-Faktor vorbehandelten wie bei den nichtvorbehandelten Säuglingen *Jundells* spricht natürlich an sich keineswegs *gegen* die echt rachitische Natur dieser leichten „supraoccipitalen" Erweichungsformen. Wohl aber für die Trefflichkeit der diätetischen Vorschriften bei allen dem Einfluß *Jundells* unterstehenden und nach seinen bewährten Prinzipien ernährten Kinder. *Augenscheinlich beugt die systematisch verwendete calorienarme Nahrung unter reichlicher Gemüsebeilage der Ausbildung schwerer Krankheitsgrade, die natürlich auch Jundell als rachitisch anerkennt, aufs erfolgreichste vor. Jundell* scheint überhaupt nur noch leichte, beginnende Rachitisfälle (mit „supraoccipitaler Kraniotabes") zu Gesichte zu bekommen. Daß diese „supraoccipitale" Kraniotabes freilich auch stets schon *echt* rachitisch ist, d. h. pathologischen und keineswegs physiologischen Bedingungen ihre Entstehung verdankt, das beweist die *radiologische*, namentlich aber mit absoluter Sicherheit die *histologische* Untersuchung des Skelets derartiger Kinder. Es zeigt ausnahmslos bereits alle pathognomonischen Kriterien florider, wenn auch *initialer* Rachitis: vereinzelte Kalkdefekte in der Knorpelregressivschicht, namentlich aber pathologisch vermehrte Osteoidbildung an sämtlichen rasch wachsenden Knochenbälkchen.

Die diätetisch bedingte a priori geringe Rachitisneigung des *Jundell*schen Säuglingsmaterials läßt ferner ohne weiteres verständlich erscheinen, warum auch die künstliche Zufuhr von *D-Faktor zu Prophylaxiszwecken* keine wesentliche Änderung mehr zu erzielen vermochte an dem günstigen Schlußergebnis bei beiden Kategorien von Säuglingen. Wissen wir doch (*v. Pfaundler, Czerny, A. F. Hess, Huldschinsky, Gött, Scheer, Wieland* u. a.), daß es mit der sogenannten *medikamentösen Rachitisprophylaxe* im allgemeinen etwas zweifelhaft bestellt ist. Nach *meinen* Erfahrungen kann man zwar die *manifeste klinische Rachitis* regelmäßig mittels des modernen D-Faktors *heilen*, aber die ersten leichten Rachitissymptome (die „supraoccipitale Kraniotabes") kann man nicht immer sicher verhüten. Wir befinden uns mit der erneuten Feststellung dieser Tatsache in Übereinstimmung mit keinem geringeren als *A. F. Hess*[1], der sich 1931 folgendermaßen in dieser theoretisch wie praktisch gleich wichtigen, aber noch keineswegs aufgeklärten klinischen Erfahrungstatsache äußert: „it should be pointed out that no antirachitic agent is able absolutely to prevent rickets, if the disorder is juged by the most delicate clinical criteria."

Zu diesen „most delicate clinical criteria" gehören nach *meiner* und augenscheinlich auch nach *A. F. Hess'* Erfahrung in erster Linie die unbedeutenden,

[1] *A. F. Hess, J. M. Lewis, F. L. Mac Leod*, Antirachitic Potency of the Milk of Cows Fed Irradiated Jeast or Ergosterol. J. amer. med. Assoc. **92** (1931).

am *vorher harten Hinterkopf* der meisten Säuglinge zu Ende des ersten oder zu Beginn des zweiten Trimenons frisch auftretenden umschriebenen Nachgiebigkeiten oder supraoccipitalen Erweichungszonen. Diese mit *Friedleben*, neuerdings mit *Jundell*, *Aron*, wohl auch mit *Stettner* u. a., für *physiologisch* zu erklären, verbietet uns einstweilen das oben bereits erwähnte Ergebnis der *histologischen Untersuchung des Skelets derartiger Kinder*. Handelt es sich doch dabei zum Unterschied von den Befunden bei der sogenannten „physiologischen" Osteoporose (*Friedleben*, *Schwalbe* u. a.) der ersten Lebenswochen um eine *pathologische* Vermehrung des Osteoids, was allgemein und mit Recht immer noch als sicherstes histologisches Kriterium der Rachitis gilt. Wir wiederholen nochmals: Diese ersten klinisch wahrnehmbaren Anfänge der *Elsässer*schen Kraniotabes verhalten sich in vielen Fällen, namentlich bei rasch wachsenden Frühgeburten refraktär gegenüber der modernen Rachitisprophylaxe, d. h. sie lassen sich nicht immer völlig verhüten, selbst nicht durch hohe prophylaktische D-Faktor-(Halliverol- oder Vigantol-) Gaben. So unverständlich und unlogisch dieses Verhalten anmuten mag angesichts des energischen Heileffektes des D-Faktors bei jeder reinen D-„Avitaminose": deshalb an der (histologisch erwiesenen) echten Rachitisnatur der Frühgeburteninitialerweichung zu zweifeln, erscheint uns nicht angängig. Selbst dann nicht, wenn wir mit *A. F. Hess*[1] der Frühgeburtenrachitis eine besondere Stellung einräumen wollen. Können wir doch andererseits bei *Andauer der D-Faktor-Medikamention in derartigen Fällen* immer wieder die Beobachtung machen, daß die Progredienz dieser initialen Schädelrachitis, daß namentlich das Hinzutreten weiterer klinischer oder radiologischer Rachitissymptome am übrigen Skelet, *was beides früher, d. h. vor der modernen D-Faktor-Ära, speziell bei Frühgeburtenrachitis die Regel bildete*, heute ausbleibt. Mit anderen Worten: Wird die beginnende Rachitis in Form leichtester Kraniotabes durch den D-Faktor auch nicht immer verhindert, so wird sie doch „lokalisiert", d. h. ihre Ausbreitungstendenz aufs übrige Skelet wird eingeschränkt. — Mit dieser Erfahrungstatsache müssen wir uns, glaube ich, vorläufig zufrieden geben.

Es hat den Anschein, und unser obiges Beispiel von vorübergehender Renitenz florider Rachitis gegenüber dem D-Faktor spricht wohl in gleichem Sinne, daß an der Entstehung, so gut wie an der Heilung der Rachitis außer dem D-Faktor eben noch ein anderes, wahrscheinlich enge mit der Ernährung, d. h. mit dem Nahrungsfaktor zusammenhängendes *Wachstumsmoment*, ein *unbekanntes, endogenes X* beteiligt ist: Eine Auffassung der früher schon *v. Pfaundler*[2], *A. F. Hess*[1, 4], *Gött*[3] sowie kürzlich wieder *W. Kollat*[5] Ausdruck verliehen hat und der sich auch *Verfasser* anschließen möchte.

Vermutliches Wesen des qualitativen Ungenügens der Nahrung in unserm obigen klinischen Beispiel.

Eine Reihe naheliegender Überlegungen läßt uns das qualitative Ungenügen der Nahrung, dem wir die Schuld am Ausbleiben der rechtzeitigen spezifischen Rachitisheilung im obigen klinischen Beispiel per

[1] *A. F. Hess*, Milk irradiated by the Carbon Arc Lamp. J. amer. med. Assoc. **99**, 9 (1932).

[2] *v. Pfaundler*, Neueres über Rachitis. Münch. med. Wschr. **1927**.

[3] *Gött*, Erfahrungen mit der Rachitisprophylaxe. Strahlenther. **34** (1929).

[4] *Hess* u. *Weinstock*, A Study of the antirachitic Factor in Human and in Cow's Milks. Amer. J. Dis. Childr. **34** (1927).

[5] *W. Kollat*, Ist die Rattenrachitis eine einheitliche Erkrankung? Arch. Kinderheilk. **98**, H. 4 (1933).

exclusionem zuschreiben mußten, in einer ganz bestimmten Richtung suchen.

Es ist noch nicht lange her, seit man die Rachitis mit *Kasimir Funk* für eine A- und B-Avitaminose erklärte und für die Richtigkeit dieser Annahme unter anderem auf die Erfolge der altbewährten *rein diätetischen* Rachitisbehandlung hinwies (*reichliche Gemüse und Obstzufuhr bei Milchkarenz nach Heubner, Czerny* und *P. G. Shipley*[1]). Mit anderen Worten eine sehr *vitaminreiche* Kost, von der wir ja heute noch, d. h. im Zeitalter des lichtgebildeten D-Faktors mit Vorteil Gebrauch machen bei der Behandlung der meisten, speziell der *älteren* Rachitispatienten. Besonders bestimmte, an *ansatzförderndem* (*Hans Aron*) Vitamin A- und B-reiche Gemüsearten wie *Kohl*, namentlich aber *Spinat* und *Kabis* (*Mellanby* zit. n. *A. F. Hess*) galten von jeher als besonders antirachitogen. Zwar konnte *A. F. Hess*[2] in späteren Rattenexperimenten diese *spezifische* Wirkung der Gemüse nicht, *Chik* und *Roscoe* sie nur bedingt bestätigen. Allein an ihrer heilsamen Wirkung bei Rachitis besteht gleichwohl kaum ein Zweifel. In diesem Zusammenhang darf vielleicht wieder an die seinerzeit als *Rachitisspecifica* warm empfohlenen *Pflanzensäfte* (Mohrrübensaft [*Czerny*], Karottenpreßsaft [*Freise*]) erinnert werden, die nach *Rupprecht, Freise* u. a. die Phosphor- und Calciumretention direkt befördern und denen *György*[3] eine zweifellose, obgleich mehr unspezifische, d. h. ohne Vermittlung des D-Faktors erfolgende antirachitische Wirkung zuschreibt.

Im Licht dieser längst bekannten, in letzter Zeit freilich durch den D-Faktor etwas in den Hintergrund gedrängten *aspezifischen Heilfaktoren* betrachtet, kann das *qualitative Ungenügen der Nahrung*, welches den protrahierten Verlauf in unserem Rachitisfalle verschuldete, nur in der *einseitigen Milch-Mehl-Kost* gelegen sein. Mit anderen Worten: In einem zeitweisen Ungenügen an vitaminreichen Ergänzungsstoffen, das dem komplexen Nährstoffbedürfnis unseres Patienten augenscheinlich nicht genügte. Tatsächlich erfolgte ja der Umschwung zur Besserung zu dreien Malen gerade in dem Moment, wo ceteris paribus die Kost etwas *abwechslungsreicher* gestaltet wurde: Das erste Mal zu Beginn der klinischen Behandlung während der 18tägigen Ravixperiode (sog. *1. Heilperiode, vgl. Kurve*). Das zweite Mal während des 5tägigen D-Faktor-freien Intervalls mit seinem starken Gewichtsanstieg zwischen den beiden je 4 Wochen dauernden wirkungslosen D-Faktor-Perioden. Endlich das dritte Mal in der entscheidenden letzten oder *dritten Heil-*

---

[1] *Shipley*, The rickets. — Internat. Surgical. Digest. **3** (1927).

[2] *A. F. Hess*, Rickets including Osteomalacia and Tetany". Philadelphia 1929.

[3] *György*, Rachitis. In Stepp u. György, Avitaminosen. Enzykl. d. kl. Med. **1927**, 265. Heilwirkung vitaminreicher Kost bei Rachitis aus der Zeit vor der Entdeckung des D-Faktors.

periode, wo unter dem Einfluß des isolierten Nahrungswechsels bei gleichzeitigem Verzicht auf jede weitere spezifische Rachitisbehandlung nicht bloß das Körpergewicht rasch anstieg, sondern auch die Rachitis in wenigen Wochen ausheilte. Das Zusammentreffen erhöhter Heiltendenz mit dem jeweiligen Nahrungswechsel erfolgte zu konstant und war jedesmal zu ausgesprochen, um ein bloßer Zufall zu sein.

Unser obiger Fall scheint somit zunächst kaum etwas anderes zu illustrieren als den längst bekannten und früher mehr als heute beachteten, obgleich noch keineswegs restlos aufgeklärten Nutzen des Ernährungsfaktors, speziell der *gemischten Kost* bei Rachitis im Vergleich zur reinen Milch-Mehl-Kost, wie sie beim jungen Säugling üblich ist. Allein er erhält seine weitere und eigentliche Bedeutung durch den Umstand, daß die bewährte moderne Vitamin D-Therapie durchaus ungewöhnlicherweise viele Wochen lang versagte. Der D-Faktor wurde gleichsam durch den Ernährungsfaktor eine Zeitlang in seiner Wirkung gehemmt. Und schließlich war es nicht der Antirachitisfaktor, welcher die Heilung herbeiführte, als vielmehr unspezifische, rein diätetische Faktoren.

Das ist uns seit Einführung der spezifischen Lichttherapie bisher in diesem Ausmaße noch nie vorgekommen. Können wir doch im Gegenteil immer wieder aufs neue beobachten, daß unter dreister Vigantol- oder Ravixmedikation *jede* floride Rachitis ausheilt, *selbst beim Verharren auf völlig unzweckmäßiger Diät*, also trotz einseitiger Vollmilch oder Mehlmast. Der hochwirksame moderne D-Faktor überwindet gleichsam den „hemmenden rachitogenen" Einfluß unzweckmäßiger Ernährung. Und zwar ist das nicht nur ganz regelmäßig der Fall bei rachitischen *Säuglingen*, wo die einfache Milch und Mehldiät bekanntlich die Standardkost bildet, sondern das gilt ebensogut für *ältere* Rachitiker, wo heute allgemein gemischte Kost bevorzugt wird. Alles das traf in unserem Rachitisfall nicht zu. Vielmehr vermißten wir hier die gewöhnliche Präponderanz des D-Faktors über den Ernährungsfaktor. Anstatt stetig weiter zu schreiten, wurde hier die lebhafte, durch den D-Faktor ausgelöste Heiltendenz unterbrochen durch den bloßen Nahrungswechsel. Und trotz Rückkehr zur erprobten optimalen D-Faktor-Zufuhr (in Form von Ravix) blieb der spezifische Heilerfolg aus. Erst erneuter Nahrungswechsel führte die Heilung herbei: eine richtige *aspezifische Spontanheilung ohne weitere D-Faktor-Zufuhr*.

Für das Verständnis des antirachitischen *aspezifischen* Nutzeffektes der *Gemüse- und Obst-reichen* Milchkost, wie sie unser Beispiel in so exquisiter Weise wieder zeigt, gibt es außer der eben angeführten älteren und noch keineswegs endgültig entschiedenen *Vitamintheorie* bekanntlich heute noch eine andere, *modernere Erklärungsweise:*

Sie erblickt den Nutzeffekt der Gemüse- und Obstzufuhr, sowie der Vitamin A-, B-, C-Zufuhr im wesentlichen im *Basenüberschuß* der be-

treffenden Nahrung im Sinne *Ragnar Bergs* und in der konsekutiven *alkalotischen Umstimmung des acidotischen Rachitikerstoffwechsels* (*Freudenberg, György, Haldane*). Unter diesen Umständen sollte man freilich erwarten dürfen, daß Zufuhr von Alkalien ganz allgemein in ähnlichem Sinne antirachitogen wirken würde wie Obst und Gemüse bei Milchkarenz, was bekanntlich nicht der Fall ist (vgl. *A. F. Hess*, l. c. S. 169). Wie *Hess*, so will heute noch manchem, auch uns, die Frage des Säure-Basen-Haushaltes und dessen Beziehungen zur Rachitis zwar wohl aussichtsreich, aber noch zu wenig geklärt erscheinen, um aus dessen gelegentlichen Störungen gültige Schlüsse zu ziehen. Je nach der verschiedenen Einstellung der verschiedenen Forscher zum Problem der rachitischen Acidose und ihrer Bedeutung für die Pathogenese der Rachitis, weichen einstweilen auch die Ansichten über eine *ursächliche* Bedeutung des Säure-Basen-Gleichgewichts für die Rachitis und deren Verlaufsweise stark voneinander ab. Ungewöhnliche, an sich vieldeutige Begleitsymptome einer Rachitis, z. B. Glykosurie, erfahren dementsprechend eine ungleiche Beurteilung. So wird z. B. neuerdings von *György* u. a. der mangelnde Heilerfolg des D-Faktors bei gewissen Fällen von chronischer florider Rachitis mit gleichzeitig bestehender Glykosurie (Fall von *Schier* und *Stern*) auf letzteres Symptom bezogen und durch die Annahme eines sog. „atypischen Diabetes mit Acidose" erklärt, also auf eine rein endogene Begleitstörung der Rachitis zurückgeführt. Das scheint uns speziell in diesem Falle kaum ein sehr überzeugender Erklärungsversuch. Denn gerade bei dem bekannten, schon eingangs zitierten Fall von sog. „unheilbarer Rachitis" (*Schier* und *Stern*) liegen unseres Erachtens plausiblere Gründe vor für das Versagen des künstlich zugeführten Rachitisfaktors, als die gelegentliche leichte Glykosurie. Handelte es sich doch dort, wie Verf. seinerzeit (l. c. 1928) eingehend auseinandergesetzt hat, wohl weniger um eine diabetische Störung mit erhöhter Acidose, als vielmehr um eine *schwere Frühgeburtenrachitis mit komplizierendem hochfieberhaften chronischen Infekt* (Bronchopneumonie), somit um die gewöhnlichste und häufigste Form der infektiösen, rein exogenen Hemmungen der spezifischen Rachitisheilung, wie in den vielen von *Braina Chait* zusammengestellten Rachitisfällen der *Basler Kinderklinik*. Eher als im Falle von *Schier* und *Stern*, wird man bei den ganz ungewöhnlichen, unlängst von *Boyd* publizierten Rachitisfällen, die mit Glykosurie einhergingen und sich dem D-Faktor gegenüber refraktär verhielten, die vom Verf. wahrscheinlich gemachte Störung des Säure-Basen-Haushaltes als ursächliches Moment des ungenügenden Heilerfolges akzeptieren dürfen. Einer der betreffenden acidotischen Rachitisfälle wurde sogar durch eine tägliche Dosis von 0,3 Natrium bicarbonicum gebessert (*Boyd*, Proc. soc. of experm. biol. med. 1928, zit. nach *Bornscheuer*). Auch

A. F. Hess[1] erwähnte kürzlich das Vorkommen von sog. „endogenous rickets" mit großer Resistenz gegen Viosterol, die vielleicht als „diabetische Rachitis" bezeichnet werden dürfte. Er hält aber derartige Fälle für außerordentlich selten.

Ganz kürzlich hat nun *Bornscheuer*[2] aus der *Marburger Kinderklinik* einen dem von *Boyd* publizierten ganz ähnlichen Rachitisfall bei einem $12^1/_2$jährigen Mädchen beschrieben unter dem Titel „*Endogene, gegen D-Vitamin und Licht resistente perrenierende Rachitis*". Mit der eigenartigen intermittierenden Verlausweise unseres eigenen Falles weist die interessante Beobachtung *Bornscheuers* insofern eine gewisse Ähnlichkeit auf, als auch dessen schließliche Ausheilung, beim Fehlen aller exogenen hemmenden Momente, zurückgeführt wurde auf den *einfachen Kostwechsel.*

Die Heilung der betreffenden floriden Spätrachitis, die monatelang der direkten und indirekten Lichttherapie getrotzt hatte, erfolgte nämlich erst auf Übergang von der gewöhnlichen eiweißreichen (sauren) Klinikkost zu einer stark basischen Kost. Und zwar wie in unserer *eigenen* Beobachtung, ebenfalls unter gleichzeitigem Gewichtsanstieg. Auf Grund eingehender Stoffwechseluntersuchungen während der gewöhnlichen und während der basischen Kostperiode konnte *Bornscheuer* zeigen, daß gleichzeitig mit dem klinischen Heilbeginn (Schwinden der Knochenschmerzen) im Verlaufe der basischen Kostperiode, auch eine erhöhte Calcium- und Phosphorretention, radiologisch eine frische Kalkeinlagerung im Skelet und eine deutliche Zunahme der Alkalireserve im Blut eintrat.

Über ähnliche genaue Untersuchungen verfügen *wir* leider bei unserem obigen Beispiel nicht. Sowohl über die Beziehungen der Stoffwechsellage zur jeweiligen Kost als über das Verhalten der Alkalireserve fehlen uns alle Anhaltspunkte. Eine nachträgliche Bestimmung der *Säure-Basen-Äquivalente* in der Nahrung unseres Rachitikers nach *Schall* und *Heisler* während der verschiedenen Ernährungsperioden ergab immerhin insofern ähnliche Verhältnisse, als zwar die Kost in unserem Falle nie sauer war, sondern stets ein Überwiegen der basischen Äquivalente aufwies. Allein der Basenüberschuß der Nahrung während der langen Stillstandsperiode betrug bloß 11, während der zwei ersten kurzen Heilperioden dagegen 44, ja am Ende während der dritten sogar 52. Man könnte also in bezug auf unseren Fall vielleicht sagen, *je stärker der Basenüberschuß in der Nahrung, desto rascher die Heilung der Rachitis.*

---

[1] *A. F. Hess, Lewis* u. *Rivkin*, New. Asp. of the Therapeutics of Viosterol. J. amer. med. Assoc. **94** (1930).

[2] *Bornscheuer*, Ein Fall von endogener, gegen D-Vitamin und Licht resistenter perrenierender Rachitis aus der *Marburger Kinderklinik*. Z. Kinderheilk. **51** (1931).

Ob wir freilich berechtigt sind, in der *Bornscheuer*schen Mitteilung oder in dem ebenfalls durch bloßen Diätwechsel entsprechend beeinflußbaren Rachitisablauf bei unserem obigen Patienten einen Beweis zu erblicken für die *ursächliche* Bedeutung einer Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts bei Rachitis, der auch in therapeutischer Hinsicht Beachtung verdient, wagen wir vorderhand nicht zu entscheiden auf Grund dieser wenigen, völlig aus dem Rahmen des Gewohnten heraustretenden „perrenierenden" Rachitisfälle. Wir beschränken uns hier auf die objektive Wiedergabe der angeführten, von uns selbst beobachteten Befunde und behalten die endgültige Entscheidung weiteren einschlägigen Erfahrungen vor. Mindestens soviel scheinen uns beide Beobachtungen, die *Bornscheuer*sche und die *unsrige*, übereinstimmend zu lehren: Daß man gut tut, neben dem heute im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses stehenden spezifischen *Lichtfaktor* als rachitisauslösendes und heilendes Moment, den bis vor kurzem weit überschätzten, aber doch gelegentlich im gleichen Sinne wirkenden *isolierten Nahrungsfaktor* nicht aus den Augen zu verlieren. Im Grunde ein exogenes, d. h. den spezifischen Heilungsablauf gleich wie infektiöse äußere Einflüsse beeinträchtigendes Moment, vermag sich inadäquate Kost vielleicht in der Tat schädigend auszuwirken auf dem von *Freudenberg* und *György* vermuteten Umwege über eine Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts, d. h. unter dem Bilde einer *endogenen* (acidotischen) Alteration des Stoffwechsels (vgl. *György:* „Pathogenese der Rachitis" speziell S. 266ff. in „Avitaminosen" usw. in *Stepp* und *György*, Springer 1927).

Ein bemerkenswertes Moment, das sich sowohl in der Beobachtung *Bornscheuers* wie in unserer *eigenen* übereinstimmend und deutlich abzeichnete, verdient schließlich noch kurz hervorgehoben zu werden. Es ist dies die ausgesprochene *spontane Rachitisheilung*. In beiden Fällen von „perrenierender", d. h. länger als 2 Monate vergeblich, wenn auch intensiv mit D-Faktor behandelter Rachitis erfolgte die Heilung zum Schlusse nicht nur überraschend schnell, sondern auch ganz spontan, d. h. ohne jede weitere D-Faktor-Zufuhr. Dadurch unterscheidet sich der beschriebene Heilvorgang nicht unbeträchtlich von demjenigen, wie wir ihn immer wieder bei sog. „perrenierenden" Rachitisfällen infolge irgendeines komplizierenden chronischen Infektes beobachten können. Auch hier heilt die Rachitis aus nach dem Abklingen des Infekts. Und zwar je nach Intensität und Dauer des letzteren nach verschieden langem „Perrenieren". Schwerlich aber heilt sie *spontan* so rasch aus wie in den zwei obigen Beispielen. Sondern der Heilerfolg ist gebunden an *andauernde weitere D-Faktor-Zufuhr*, gleichgültig ob mittels der Nahrung oder in Gestalt einer Droge (Vigantol usw.). Die vorübergehende Wirkungslosigkeit der spezifischen Behandlung während der Dauer des Infekts läßt hier an eine Zerstörung oder an eine Art

Neutralisierung des eingeführten künstlichen Antirachitisfaktors denken durch die fieberhafte Erkrankung. Bei obigen 2 Fällen von „perrenierender" Rachitis auf *endogener* Grundlage dagegen, die vom Augenblick des Diätwechsels an trotz Sistierens jeder weiteren spezifischen Therapie wochenlang sämtliche klinischen radiologischen und biochemischen Heilvorgänge in raschester Zunahme zeigen, wird man an keine derartige Zerstörung oder restlosen Aufbruch des früher eingeführten D-Faktors denken dürfen. Näher liegt wohl die Annahme einer *temporären Speicherung* des lange vergeblich zugeführten spezifischen Heilagens, oder vielleicht seiner plötzlichen Reaktivierung infolge Wegfalls gewisser hemmender, an die Ernährungsweise gebundener endogener Faktoren, wofür möglicherweise auch die vorübergehende Hypercalcämie sprechen dürfte.

Angesichts unserer Unkenntnis der eigentlichen Rachitisgenese, so wie des Angriffspunktes des D-Faktors im rachitischen Organismus, besitzen alle Erklärungsversuche über die Ursachen individuell verzögerter Rachitisheilung einstweilen nur den Charakter von Hypothesen. Zur Zeit genügt wohl die Feststellung, daß es eine ganze Anzahl von Momenten gibt, welche die spezifische Heilwirkung des Antirachitisfaktors bei reiner „D-Avitaminose" vorübergehend hemmen und dadurch den Krankheitsverlauf auf unbestimmte Zeit verlängern können. Außer dem schon länger bekannten hemmenden Einfluß infektiös-toxischer oder *exogener* Natur (komplizierende chronische Infekte der mannigfachsten Art) kommen hierfür ganz bestimmte *endogene* Faktoren in Betracht. Ein Teil dieser endogenen Faktoren, nämlich die gesteigerte Rachitisdisposition der Frühgeburten und Zwillingsgeburten, ist schon längst bekannt und läßt sich höchstwahrscheinlich auf Eigenheiten der Konstitution speziell auf die *D-Faktor absorbierende gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit* des unfertigen Frühgeburtenskelets zurückführen (*Wieland*, l. c.).

Ein weiterer Teil scheint auf Dysfunktion oder auf Erkrankung bestimmter *Organe* zu beruhen (*hepatogene Rachitis Gerstenberger*, *renale* Rachitis, gewöhnliche *Rachitis bei Coeliacie*, *diabetische* Rachitis [*György*, *A. F. Hess*] usw.).

Als dritte Erklärungsmöglichkeit des Wesens solcher Rachitis verlängernder und die spezifische Heilung verhindernder endogener Faktoren glauben wir auf Grund der kürzlichen Mitteilung *Boyds*, namentlich aber *Bornscheuers* sowie unserer *eigenen*, eben ausführlich mitgeteilten Beobachtung eine unzweckmäßige, in *bestimmter Richtung ungenügende* (saure?) *Nahrung* ansprechen zu dürfen. Wenigstens scheint es sich in den letzten Ausnahmefällen um eigenartige, zum Teil wohl mit der acidotischen Stoffwechsellage bei Rachitis (*György*) zusammenhängende Vorgänge im intermediären Stoffwechsel speziell bei *älteren* Rachitikern zu handeln, die weitgehend von der Art der Ernährung ab-

hängig sind und prompt durch bloßen Diätwechsel (Übergang zur vitaminreicheren basischen Kost) heilbar sind. Es steht zu erwarten, daß mit den erwähnten Möglichkeiten die Reihe der Faktoren, welche auf endogene Weise die spezifische Wirkungsweise des Antirachitisfaktors zu beeinträchtigen in der Lage sind, noch keineswegs erschöpft sind. Weitere Forschungen werden uns voraussichtlich mit immer neueren und komplizierteren Abhängigkeitsverhältnissen bekannt machen zwischen spezifischen Heilwirkung und Organismus.

Zusammenfassung.

1. Eingehende klinische Mitteilungen über einen 5 Monate auf der *Basler Kinderklinik* beobachteten Fall von verzögerter Rachitisheilung (sog. perrenierende, gegen D-Vitamin resistente Rachitis der Autoren) infolge einfachen Nahrungswechsels (nämlich Übergang von der bisherigen gemischten obst- und gemüsereichen zur gewöhnlichen, calorisch reichlich genügenden Milch-Mehl-Kost). Spontanheilung auf Rückkehr zur ersten Diät ohne Mithilfe vom D-Faktor.

2. Von den wenigen bisher in der Literatur beschriebenen sog. „perennierenden" Rachitisformen exogener oder endogener Natur (bei komplizierenden chronischen Infekten, bei Frühgeburten und untergewichtigen Zwillingen, bei sog. hepatogener und enterogener [Coeliacie], ferner bei renaler und diabetischer Rachitis usw.) unterscheidet sich diese neueste Abart durch ihre Spontanheilung nach einer mehrere Wochen bis Monate dauernden wirkungslosen spezifischen Therapie.

3. Die intermittierende, auf einfache *qualitative* Diätänderung zurückführbare Verlaufsweise der floriden Rachitis bei dem $1^1/_2$jährigen Kleinkinde erinnert am ehesten etwa an den kürzlich von *Bornscheuer* aus der *Marburger Kinderklinik* publizierten Fall von „endogener, gegen D-Vitamin und Lichtfaktor resistenter Spätrachitis", dem eine Störung im Säure-Basen-Haushalt zugrunde lag und der schließlich ebenfalls durch bloßen Nahrungswechsel auf unspezifische Weise geheilt wurde.

4. Die Beobachtung wird als klinischer Beweis gewertet für die ätiologische und therapeutische Bedeutung des heute neben dem Lichtfaktor im allgemeinen vielleicht etwas zu sehr vernachlässigten *Ernährungsfaktor im Rahmen des rachitischen Prozesses.* Beruhe dieser Einfluß der Nahrung nun auf ihrem wechselnden Vitamingehalt oder nach Ansicht einzelner neuerer Forscher (*Boyd, Bornscheuer*) auf ihren ungleichen chemischen Valenzen (Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes) oder endlich auf *anderweitigen, noch unbekannten Faktoren,* an deren Vorhandensein als einem weiteren X- außer dem D-Faktor die Heilung der Rachitis gebunden ist. Eine Auffassung, der schon *v. Pfaundler, Gött, A. F. Hess* sowie neuerdings *Werner Kollat* (Breslau) Ausdruck verliehen haben und der sich auch der Verf. anschließen möchte.

Basel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kgl. Universitäts-Kinderklinik in Zagreb. — Vorstand: Professor Dr. *E. Mayerhofer.*)

Die prodromale Masernangina.

Weitere Mitteilungen über ihre Klinik und Pathogenese.

Von

Prof. Dr. **E. Mayerhofer.**

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 18. November 1933.*)

I. Erklärung und Begriffsbestimmung der prodromalen Masernangina.

Seit 1927 beobachte ich während jeder Masernepidemie in größerer oder geringerer Zahl eine *Angina*, die in der Inkubationszeit, d. h. *vor den Koplikschen Flecken und vor allen übrigen Exanthemerscheinungen* auftritt, im deutschen Schrifttum aber noch nicht die ihr meines Erachtens gebührende Beachtung gefunden hat. In meiner ersten Mitteilung (1932) gab ich ihr den Namen „*prodromale Masernangina*". Ich trenne selbstverständlich diese meine prodromale Masernangina ganz scharf von der den älteren Ärzten gut bekannt gewesenen „Angina morbillosa", welche, *während* der ersten Enanthem- bzw. Exanthemzeit auftretend, doch nur eine Teilerscheinung des sich eben entwickelnden Enanthems vorstellt. Im Gegensatz zu dieser schon längst bekannten Enanthemangina tritt nämlich die von mir beschriebene Vorläuferangina in einer viel *früheren* Phase der Masernerkrankung auf, d. h. in der bisher in den meisten Lehrbüchern als „symptomlos" bezeichneten Inkubationszeit („Infektionszeit"), deren Studium von unseren Lehrbuchautoren ganz allgemein vernachlässigt worden ist. Zum Unterschiede gegen die früher erwähnte „*Angina morbillosa*" der alten Ärzte muß ich meine Vorläuferangina als „*Angina praemorbillosa*" hervorheben.

Die von *M. Grumann* (1914) bei seinen Studien über die *frühe* Maserndiagnose gefundene „Maserntonsillitis" ist sicherlich mit der schon längst bekannten „Angina morbillosa" der älteren Ärzte wesensgleich, denn *Grumann* beschreibt diese Maserntonsillitis als eine Affektion mit punkt- und strichförmigen weißlichen Efflorescenzen von etwa 3 mm Länge, welche Beläge auf den Tonsillen *parallel* mit den Koplikschen Flecken erscheinen (= Enanthemangina in Form von Koplik-Anhäufungen).

Nach der *Zeit des Auftretens* meiner prodromalen Angina unterschied ich eine *8—10 Tage vor den bekannten Prodromalerscheinungen* auftretende *Frühangina* („Typus I") und eine andere nur *1—3 Tage vor den bekannten Prodromalerscheinungen bemerkbare Spätangina* („Typus II"). Außerdem gibt es zwischen diesen beiden zeitlichen

Extremen noch „*Mischformen*“ (*etwa 4—6 Tage vor* den bekannten üblichen Prodromalerscheinungen auftretende Anginen). Bei allen drei Formen achtete ich besonders strenge auf die übrigen bekannten Prodromalerscheinungen. Tonsillarrötungen infolge Enanthems, Koplik-Anhäufungen auf den Tonsillen, Pharyngitiden zur Zeit der allgemeinen katarrhalischen Erscheinungen, die alte Angina morbillosa und schließlich *Grumanns* „Maserntonsillitis“ schloß ich selbstverständlich aus. Insbesondere ließ ich bei Gegenwart von irgendwelchen Enanthemerscheinungen die Diagnose meiner prodromalen Masernangina stets unentschieden.

II. Klinischer Teil.

In meiner ersten Mitteilung (1932) unterschied ich nach den äußeren klinischen Erscheinungsformen *mehrere* Krankheitsbilder.

Ich sah eine gewöhnliche *Angina catarrhalis* mit Schwellung und allgemeiner Rötung der Mandeln, ferner eine anscheinend banale *Angina lacunaris* mit verschieden großen, weißlichen Belägen, die bei Kleinkindern auch die zarte Form einer *Angina punctata* (*Moro*) darbieten können. Bei anderen Fällen wieder bemerkte ich eine Angina follicularis mit ganz *eigentümlichen sagokörnerartigen, weißlich bis rötlich durchscheinenden Schwellungen auf den Tonsillen selbst, ferner rundherum* in ihrer Umgebung und in besonders gut ausgebildeten Fällen auch *an der hinteren Rachenwand* (aber stets ohne Enanthem).

Als *Begleiterscheinungen* meiner prodromalen Masernangina stellte ich fest: *Fieber, Halsschmerzen, regionäre druckempfindliche geschwollene Drüsen* (am Halse), ferner an der *hinteren Rachenwand* eigentümlich *spitzkegelig hervorspringende Lymphfollikel* und einmal auch eine *dichtere Ansammlung von geschwollenen Lymphfollikeln rechts und links oberhalb der oberen Pole beider Tonsillen* (selbstverständlich *ohne* Koplik und *ohne* Enanthem).

Die prodromale Masernangina kann sowohl in ihren Früh- wie auch in ihren Spätformen noch *vor* dem Auftreten der übrigen gewohnten Prodrome spurlos *verschwinden*. Im Verlaufe dieser Entwicklung kann auch sonst eine allgemeine Besserung eintreten, so daß der dieser Erscheinung unkundige Arzt begreiflicherweise bloß an eine gewöhnliche Angina denkt, bis er bei den *Frühanginen* nach *längerer* Zeit, bei den *Spätanginen* jedoch *schon nach 1—3 Tagen* von dem Ausbruch der eigentlichen *Masernprodrome* oder vom Masernausschlag selbst überrascht wird. Diese einleitende Angina der Infektionszeit, d. h. die prodromale Angina habe ich dementsprechend auch nicht als „*leitendes*“ Symptom, sondern vielmehr als ein recht unangenehm „*verleitendes*“ Symptom in der *Frühdiagnostik der Masern* bezeichnet. Auch alle 4 Fälle von Frühangina meiner ersten Mitteilung wurden falsch gedeutet. Nach den damaligen klinischen Erfahrungen und Ansichten konnten diese Morbillen-Frühanginen eben noch nicht als Masernprodrome verdächtigt werden. Aber auch bei den *Spätanginen* ist einmal (Fall 10 meiner

ersten Mitteilung) vom behandelnden Arzt am 4. I. 1932 eine „Angina" follicularis *ohne* verdächtige Masernsymptome festgestellt worden, die sich am 5. I. besserte, und der Arzt wohl mit Recht eine banale Angina annahm, bis am 6. I. der Masernausschlag begann. Seither sind wir gerade zur Zeit der Masernepidemien bei solchen Anginen etwas vorsichtiger geworden. In meiner Klinik selbst getrauen wir uns *zuweilen*, d. h. ausnahmsweise und nur dann, wenn der betreffende Fall auch in seiner Epidemiologie eine solche Schlußfolgerung gestattet, aus einer prodromalen Masernangina die bevorstehenden Masern zu *vermuten*, aber wohl verstanden nur zu *vermuten*. Beispiele hierfür sind die folgenden Fälle:

Fall 1. Kat. Sol., 2 Jahre 3 Monate alt; am 10. V. 1933 auf die Klinik aufgenommen. Am 19. V. wurde ein anderes Kind im Inkubationsstadium der Masern (am nächsten Tage Koplik) aufgenommen, wobei sich Patientin infiziert hat. Patientin erhielt am 20. V., also 24 Stunden nach der vermutlichen Infektion, *Rekonvaleszentenserum* (4 ccm). Am 27. V., also am 8. Tage nach der stattgefundenen Maserninfektion, trat unter Temperaturerhöhung eine *Angina follicularis* auf. Am 1. VI., d. i. also am 13. Tage nach der Infektion und am 5. Tage nach dem Erstauftreten der eben erwähnten prodromalen Masernangina, schwache Koplik-Flecke, leichtes Masernexanthem *ohne* besondere katarrhalische Symptome.

Fall 2. Mar. Ko., 3 Jahre 3 Monate alt; am 19. V. 1933 auf die Klinik aufgenommen. Auch dieses Kind lag im selben Zimmer wie das bei Fall 1 erwähnte, am 19. V. im Inkubationsstadium der Masern aufgenommene Kind. Auch Ko. Mar. erhielt am 20. V., also 24 Stunden nach der vermutlichen Infektion, 4 ccm *Rekonvaleszentenserum*. Am 3. VI., also 15 Tage nach der stattgefundenen Maserninfektion, trat eine Angina catarrhalis mit erhöhter Temperatur auf. Am 5. VI., d. i. also am 17. Tage nach der Infektion und am 2. Tage nach dem Erstauftreten der prodromalen Masernangina, schwache Koplik-Flecke und ein sehr leichtes Masernexanthem ohne besondere katarrhalische Symptome.

Interessant war es hier zu bemerken, daß auch bei diesen durch Rekonvaleszentenserum abgeschwächten Masern die prodromale Masernangina 4, bzw. 2 Tage *vor* den Enanthem beobachtet werden konnte.

Man sieht also, daß die prodromale Angina bei Kenntnis der epidemiologischen Vorbedingungen doch einigen diagnostischen Wert für die möglichst frühzeitige Diagnose der Masern gewinnen kann, was für Isolierung in *Spitälern* Bedeutung haben könnte.

Jedoch in der *Außenpraxis*, oder bei *ambulatorischen Fällen*, in denen die epidemiologischen Vorbedingungen meist viel unübersichtlicher sind als bei den Spitalfällen, wird man kaum in die Lage kommen, in einer anscheinend „gewöhnlichen Angina" eine prodromale Masernangina zu vermuten. Nur in jenen, nach meiner Erfahrung jedoch nicht häufigen Fällen, bei welchen die Angina den von *L. Veilchenblau* (1933) beschriebenen charakteristischen „*schokoladebraunen*" Farbenton aufweist, kann man es auch in der Außenpraxis wagen, eine prodromale Masernangina zu diagnostizieren und hiermit schon *vor* den Koplikschen Flecken die Masern mit einiger Wahrscheinlichkeit auch voraus-

zusagen. Am leichtesten kann man die prodromale Masernangina in jenen Fällen erkennen, bei welchen eine abnormal *lange* Prodromalzeit besteht, in welcher die einzelnen Phasen der Prodrome nicht wie sonst fließend ineinander übergehen, sondern voneinander scharf geschieden sind. Selbstverständlich eignen sich hierzu auch jene Fälle, bei welchen durch die Verabreichung von Masernrekonvaleszentenserum die Prodromalzeit künstlich *verlängert* erscheint. Bei meinen beiden, soeben im vorstehenden gebrachten 2 Fällen mit Rekonvaleszentenserum sind z. B. die einzelnen Phasen der Prodromalzeit wie durch eine verlangsamende *Zeitlupe* so auseinandergezogen, daß ich gerade hier den Ablauf der prodromalen Masernangina recht genau verfolgen konnte.

In einem anderen Falle konnten *beide* zeitlichen Typen von prodromalen Rachenprozessen festgestellt werden, d. h. die Früh- *und* die Spätform.

Fall 3. M. Ta., 13 Jahre altes Mädchen. Am 15. VII. 1933 *Drüsenschwellungen und periglanduläres Ödem rechts hinter dem Sternocleidomastoideus.* Afebril. 16. VII. 39,8°, deutliche Angina mit 2 Belagpfröpfen auf der rechten Tonsille. Milzschwellung 2 Querfinger unter dem Rippenbogen; Leber empfindlich. Urobilinogen und Diazo positiv.

17. VII. 37—39,8°. Beläge an der rechten Tonsille im Rückgange. Periglanduläres Ödem im Rückgange, so daß die einzelnen Drüsen besser zu tasten sind. 18. VII. 38,6—39,6°. Angina weiter im Rückgange. Blut: Leukopenie (5700), 46% Polyn., 9% Stabk., 33% Lymphoc., 11% Monoc., 1% Türksche Reizf., Eosin. θ, Basoph. θ. 19. VII. *Angina verschwunden.* Die einzelnen Drüsen hinter dem rechten Sternocleidom. kleiner. Hämokultur bezüglich Eitererreger negativ, Milzschwellung nimmt zu. *Schwellung des Zahnfleisches (Beteiligung der Lymphgefäße der Gingiva).* 20. VII. 37,6—38,8°; Gingivitis stärker geworden. 21. VII. *Pharyngitis* dunkelrot (wie bei Scharlach) mit dicker, streifenförmiger Schwellung der Schleimhaut an der hinteren Rachenwand. Tonsillen selbst dieses Mal unbeteiligt. 22. VII. Allgemeinbefinden bessert sich; 37,3—38,7°; Milzschwellung im Rückgange. *Pharyngitis im Rückgange.* 23. VII. *Pharyngitis verschwunden.* Temperatur fällt bis 36,6°. Keinerlei Krankheitszeichen. 24. VII. Da das Kind auch am heutigen Tage *keine* Krankheitssymptome und insbesondere auch *keine* Koplik-Flecke zeigte, werden die *Besuche seitens des behandelnden Arztes mit Recht eingestellt.* 25. VII. In der Nacht zum heutigen Tage Fieber bis 39°. Nachmittags schwach sichtbare vereinzelte Kopliksche Flecke an den Innenflächen der Lippen. Am Abende dieses Tages Enanthem der Mundschleimhaut und beginnendes, typisch lokalisiertes Masernexanthem.

Wir haben also bei diesem Falle: a) vom 4. bis 7. Infektionstage eine *Frühangina* und b) vom 10. bis 12. Infektionstage eine *Spätpharyngitis.* Nach Abklingen sämtlicher Symptome *folgten* $1^1/_2$ *symptomfreie Tage, nach denen erst für den behandelnden Arzt ganz unerwartet Koplik-Flecke, Enanthem und Masernexanthem sich einstellten.* (Interessant ist hier die Beteiligung auch der Gingiva und des Rachens als Ausdruck einer *Allgemeinreaktion der Lymphgefäße der Mundhöhle.*)

III. Übersicht und Kritik der bisherigen Literatur.

Schon in meiner ersten Mitteilung (1932) betonte ich, daß den alten Ärzten vor *Koplik* eine den Masern schon längere Zeit vorangegangene

Angina nicht unbekannt gewesen ist. Doch erscheint diese „*Vorläuferangina*" in der *alten* Literatur immer nur so *nebenbei* erwähnt. *Keinesfalls wurde sie jemals in Beziehung zur Diagnose oder auch zu einer etwaigen Fehldiagnose gebracht.*

So führt beispielsweise *Fr. J. v. Mezler* (Sammlungen über Kinderkrankheiten, Prag 1836) unter den Prodromen der Masern an mehreren Stellen Halsaffektionen an („geringe Angina", ferner „sehr geringe Schmerzen im Halse"). Auch *Bohn* erwähnt (*Gerhardts* Handbuch der Kinderheilkunde, 1877) in der Inkubationsperiode „Halsschmerzen mit und ohne hyperämische Rötung und mit oder ohne Beteiligung der nächstgelegenen Lymphdrüsen", ferner auch eine mitunter „bedeutende Amygdalitis" und Klage über Halsschmerzen im Beginn des „*Infektionsfiebers*". Diese Angina im Beginne des Infektionsfiebers würde meiner *Frühangina* entsprechen.

In der *neueren* Literatur hat man aber gerade die vielfältigen Masernprodrome — einschließlich des schon in den *ersten* Tagen nach der Infektion eintretenden primären Infektionsfiebers — fast vollkommen vernachlässigt. Schablonenmäßig werden nur die katarrhalischen Prodrome (Conjunctivitis, Rhinitis, Bronchitis) erwähnt, bis endlich jeder Autor in den alles beherrschenden Anziehungskreis der diagnostisch wirklich souveränen Koplikschen Flecke gelangt. Ein Autor übernahm vom anderen das landläufige Schema der Masernbeschreibung. Es bildete sich demnach auch die ganz irrige Meinung aus, daß die Prodromalerscheinungen der Masern so gut bekannt seien, daß etwaige andere, von der üblichen Darstellung abweichende Befunde und Beobachtungen nur *zufällige* sein könnten. Selbst so erfahrene und genaue Autoren wie *Heubner* und *Pirquet* haben wohl vereinzelte abweichende Beobachtungen niedergelegt, haben aber daraus keine weiteren Schlüsse gezogen. So beschreibt z. B. *Heubner* in seinem Lehrbuche (1909, I. Bd., S. 274) einen vereinzelten Fall, in dem 10—12 Tage *vor* den gewöhnlichen Masernprodromen *Halsschmerzen* vorangegangen sind. Es blieb aber nur bei dieser alleinigen Beobachtung, für welche *Heubner* keine weitere Bestätigungen mehr gefunden hatte. *Pirquet* erwähnt in seiner Monographie über Masern zwei von *Friedjung* mitgeteilten Fälle mit ungewöhnlich langer Inkubationszeit. In beiden wurde eine vorangegangene „Angina lacunaris" beobachtet. Es waren lacunäre Tonsillarflecke *drei Tage vor* der Maserneruption und einmal in ausdrücklicher Erwähnung *zwei Tage vor* den *Koplik-Flecken* zu sehen. Nach meiner Erfahrung und Nomenklatur handelt es sich hier um typische *prodromale Spätanginen*. Solcher zufälliger Befunde, um die ein genau beobachtender Arzt einfach nicht herum kann, gibt es versteckt noch viele im modernen *deutschen* Schrifttum. So erwähne ich als *ein* Beispiel für viele eine Bemerkung von *E. Nedelmann* in einer einem ganz anderen Gegenstande gewidmeten Arbeit (1931), einen 3 Jahre alten Knaben betreffend, der mit Fieber und eitriger Tonsillitis erkrankt war, wonach sich nach 4 Tagen ein typisches Masernexanthem zeigte. Diese

Tonsillitis kann man nach meiner Nomenklatur als eine *prodromale späte Masernangina bezeichnen.* Auch hier ist es ganz charakteristisch, daß der sehr genau beobachtende Hausarzt an die Möglichkeit einer Masernansteckung überhaupt nicht gedacht hatte. Aber auch *Nedelmann* selbst hatte aus dieser seiner einmaligen zufälligen Beobachtung — wie eben alle deutsche Autoren *vor* mir — keine weiteren Schlüsse gezogen. Im *französischen* Schrifttum fand ich eine Beobachtung *Combys*, der (1900) in einer Familie 4 Masernfälle behandeln konnte. Bei 2 Fällen zeigte sich 2 Tage *vor* dem Ausbruche der Masern eine eigentümliche Angina, die *Comby* mit „angine pultacée" beschreibt. Aber trotzdem ist auch in der mir zugänglichen *französischen* Literatur die Existenz einer prodromalen, d. h. also einer prämorbillösen Angina nicht ausdrücklich erwähnt. Die z. B. in dem großen französischen Handbuch der Kinderkrankheiten (La Pratique des Maladies des Enfants, 1922) von *E. Weill* et *M. Péhu* wiedergegebene, sonst sehr genaue Symptomatologie der Masern zählt zwar unter „*Enantheme*" eine „*angine rubéolique*" auf, die ich aber in Übereinstimmung mit den deutschen Autoren doch nur als die schon längst bekannte *Angina morbillosa* des Enanthemstadiums und nicht als meine prodromale Masernangina auffassen kann. Die betreffende Stelle (vol. VI, pag. 111) lautet: „Vingt-quatre à quarante huit heures avant l'éruption cutanée il existe und véritable angina rebéolique". Diese *Enanthem*-Masern-Angina ist übrigens auch unter den Laien nicht unbekannt und sogar auch einigermaßen berüchtigt. Erfahrene Mütter geben nämlich bei *Anginen* ihrer kleinen Kinder häufig der Befürchtung nach einer beginnenden Masernerkrankung Ausdruck, indem sie sagen: „Masern fangen mit Halsweh an." — In der mir zur Verfügung stehenden modernen *deutschen Lehrbuchliteratur* finde ich nur bei *Bendix* (Lehrb. 1923, S. 568) eine Beschreibung, welche sich mit meiner prodromalen Masernangina decken *kann. Bendix* schreibt: „Seltener leitet eine Angina, die mit Halsschmerzen und Erbrechen einsetzen kann, die Masern ein." Überhaupt ist *Bendix* einer der seltenen Lehrbuchautoren, der, sich freihaltend von dem üblichen Schema, auch der *allerersten Infektionszeit* unmittelbar nach der Ansteckung einige Beobachtung schenkt (Magen-Darm-Erscheinungen, Unwohlsein, hohe Fieberzacke usw.).

Hier muß ich noch das Augenmerk auf die innerhalb der ersten 24—48 Stunden nach der Maserninfektion einsetzende steile Fieberzacke (Infektionsfieber = *Initialfieber der Masern*) lenken. Tatsächlich haben schon mehrere Autoren die Beobachtung machen können, daß Kinder, welche Masern ausgesetzt gewesen waren, einige Stunden nachher ganz bestimmte Krankheitserscheinungen zeigen können, wie z. B. Fieber, Schnupfen, conjunctivale Injektion, morbilliforme Ausschläge u. a. Diese Erscheinungen verschwinden jedoch nach einer Dauer von 1—2 Tagen. *Goodak, Erdheim* und *Abercrombie* halten diese Initialerscheinungen für *spezifische Folgen der Maserninfektion.* Auch *P. R. Meyer* und *Roy M. Greenthal*, welche 1930) den *allerersten* Initialerscheinungen bei Masern ihre besondere Aufmerksam-

keit widmeten, fanden in der Anamnese von 153 Masernfällen bei 4 Kranken solche Initialerscheinungen *unmittelbar* nach der Infektion. Auch *Souček* beschreibt (1927) eine Initialerkrankung mit Fieber und Erbrechen am *ersten* Tage der Maserninfektion. In der genauen Bearbeitung von *de Rudder* (Masern. Erg. ges. Med. **1929**) ist bemerkenswerterweise die Kurve eines „durchschnittlichen Masernfalles" wiedergegeben, bei welchem gerade am *ersten* Tage der mutmaßlichen Infektion eine Fieberzacke über 38° gezeichnet ist, während die Tage vorher fieberfrei waren. Diese an sich ganz richtige Beobachtung steht aber einigermaßen mit dem Texte im Gegensatze, wobei *de Rudder* in Übereinstimmung mit fast allen Lehrbuchautoren die Inkubationszeit als vollkommen *symptomlos* beschreibt, oder die Symptome doch als „so minimal und uncharakteristisch" bezeichnet, „daß sie kaum beachtet werden." — Neuestens (1931/32) beschreiben *Skwarczyńska* und *Sliwińska* unter 36 Masernfällen 4 Kranke, bei denen schon in den *ersten Tagen* nach der Maserninfektion eine mäßige vorübergehende Temperatursteigerung beobachtet werden konnte. Auch *Leréboullet* et *Baize* betonen (1931), daß die Inkubationszeit der Masern, „*entgegen der allgemeinen* Annahme", nicht erscheinungslos verläuft. Insbesondere konnte bei einer Anzahl von Kindern schon in einem sehr frühen Stadium der Maserninfektion Erhöhungen der Körperwärme festgestellt werden. Im allgemeinen kam es bei den Fällen von *Leréboullet* et *Baize* zwischen dem 4. bis 6. Tage der Inkubation zu teilweise auch recht hohem Fieber. — Fast immer findet man in dieser *frühen* Phase der Erkrankung eine *Leukocytose* mit Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten (Gipfel des Anstieges beider zwischen dem 6. bis 11. Tage). Erst *nach* dieser Leukocytose erfolgt der Umschlag in die bekannte *Masernleukopenie.*

In der *englisch-amerikanischen* Literatur erschienen während des Weltkrieges 2 Mitteilungen von *Charles Herrman*, einem Mitarbeiter von *Koplik* selbst (Arch. of Pediatr. **1914**, 885 und „The tonsillar manifestation in the early diagnosis of measles in Americ. Journal of Diseases of Children; Oktober **1915**, X, 274—277), in welchen *Herrman* ganz genau eine echte prodromale Masernangina *vor* den Koplikschen Flecken, also durchaus *keine* gewöhnliche Enanthemangina (oder Angina morbillosa), beschreibt. Leider sind mir diese beiden *Herrman*schen Mitteilungen, die während der Kriegszeit (1914—1915) erschienen sind, mangels systematischer deutscher Referate unbekannt geblieben; ich verdanke ihre nachträgliche Kenntnis erst der persönlichen Korrespondenz mit dem Autor selbst.

Herrman erwähnte schon 1914, daß unter 10 von ihm genauer beobachteten Masernfällen, 4 Patienten „Tonsillarflecke" zeigten, welche Flecke bei zweien der Fälle den Koplikschen Flecken vorangegangen sind. In Verfolgung dieser 1. Beobachtung studierte *Herrman* weitere 78 Fälle von Masern im frühesten Stadium, d. h. im Beginn der „Invasion" (= Infektion). In 90% der insgesamt 88 Fälle wurden Kopliksche Flecke beobachtet; in 40% waren Tonsillarmanifestationen vorhanden. *Herrman* beschreibt die Tonsillarflecke (3 Abbildungen in der Publikation von 1915) ähnlich wie *Mayerhofer*, wobei er punktförmige Anginen, ferner auch bläulichgraue bis weißliche Beläge sah (nach *Mayerhofer* „sagokörnerartige" Schwellungen oder auch „banale lacunäre Beläge"). In Übereinstimmung mit *Herrman* sah *Mayerhofer* auch Lymphfollikelschwellungen nicht allein *auf* den Tonsillen, sondern auch in ihrer *Umgebung.* Bei meinem Versuche, auch aus den Fällen *Herrmans* meine eigene Einteilung in Spät- und Frühanginen bestätigt zu sehen, fand ich unter den 35 Fällen prodromaler Angina dieses Autors 27 Spät-

anginen (1. bis 3. Tag vor der Eruption des Exanthems) und nur 8 Frühanginen (4. bis 9. Tag vor der Eruption). Bei weiteren 20 Fällen *Herrmans*, bei denen dieser Autor außerdem noch das zeitliche Verhältnis zwischen Prodromalangina und Koplikschem Zeichen beobachten konnte, kann ich 18 Fälle als meine Spätangina (1. bis 3. Tag *vor* Koplik) und nur 2 Fälle als meine Frühangina (4. bis 7. Tag *vor* Koplik) ansprechen. — In meiner 1. Mitteilung überwiegen — in Übereinstimmung mit *Herrman* — unter meinen 12 Fällen ebenfalls die Spätanginen (7 Fälle) gegen nur 5 Frühanginen. Ich selbst habe grundsätzlich alle nach den Koplikschen Flecken und auch alle *nach* dem Enanthem bzw. Exanthem neu aufgetretenen Tonsillarerscheinungen nicht mehr als meine prodromale Angina gerechnet, während *Herrman* auch noch jene Tonsillarfälle notiert, bei denen die Koplikschen Flecke *vor* den Tonsillarbelägen oder auch am *selben* Tage gesehen worden sind. Ich möchte hierbei nur bemerken, daß es gerade bei solchen Fällen schwer ist, die Enanthemangina mit Lokalisation und ohne Lokalisation der Koplikschen Flecke *auf den Tonsillen* selbst oder die alte „Angina morbillosa" von meiner Angina praemorbillosa diagnostisch zu scheiden. Von den 35 Anginafällen *Herrmans* waren die Tonsillarbeläge bei 12 Patienten 1 Tag lang, bei 17 2 Tage lang und bei 6 3 Tage lang zu sehen, was beiläufig auch mit den von mir mitgeteilten Angaben übereinstimmt. Auch das stimmt mit meiner Erfahrung überein, daß die Temperatur bei der prodromalen Masernangina selten so hoch ist wie bei einer richtigen Angina lacunaris. Gerade diesem Verhalten legt *Ch. Herrman* eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber den echten Anginen mit ihren oftmals viel höheren Temperaturen bei. Auch das von *Ch. Herrman* angeführte paradoxe Verhalten der echten prodromalen Masernangina, nämlich das abermalige Wiederansteigen der Temperatur, auch *nach* dem Verschwinden der Tonsillarbeläge kann bei dem Erfahrenen Verdacht auf Masern erwecken.

Ch. Herrman weist auch meines Erachtens mit voller Berechtigung auf die Bedeutung seiner Vorläuferangina in der *Masernfrühdiagnose* innerhalb „*Familien, Schulklassen, Krankenhäusern und Asylen*" zur Zeit von Masernepidemien hin. In dieser Einschränkung kann man die diagnostische Bedeutung der Vorläuferangina durchaus gelten lassen.

Sowie *Ch. Herrman* der klinischen Erscheinung der prodromalen Masernangina als Beobachter in ganz anderer Weise entgegentrat, als ich es tat, so finden wir in einer späteren deutschen Mitteilung über denselben Gegenstand (*L. Veilchenblau*, 1933) abermals eine *neue persönliche Note niedergelegt.*

In dieser Hinsicht und zur Erreichung eines nach Möglichkeit objektiven Urteiles muß ich noch erwähnen, daß alle 3 Autoren (*Herrman*, *Mayerhofer* und *Veilchenblau*) zu *verschiedenen Zeiten* (1914/15, 1927–1932 und 1932/33) und auch in ganz *verschiedenen Gegenden* (Nordamerika, Jugoslawien, Deutschland) ihre Beobachtungen angestellt hatten. Gerade in dieser Hinsicht wissen wir, wie sehr die einzelnen Symptome je nach Maßgabe des Ortes und der Zeit schwanken können. Ich will aber im vorhinein betonen, daß auch die Beobachtungen *Veilchenblaus* — ungeachtet ihrer unwesentlichen Abweichungen von meinen eigenen — im großen und ganzen die Berechtigung meiner prodromalen Masernangina bekräftigen.

Vor allem können wir an der Hand der von *Veilchenblau* gebrachten Fälle feststellen, daß so wie bei mir, sich auch bei ihm die prodromale Masernangina *mehr als verleitendes* Symptom, denn als *leitendes* erwiesen hatte (*Veilchenblaus* Beobachtung Nr. 1). Auch in der Kasuistik *Veilchenblaus* kann man die primäre Unterscheidung *Mayerhofers* zwischen „Frühangina" und „Spätangina" erkennen. Nach dem Erscheinen der Arbeit *Veilchenblaus* gaben wir auf der Klinik auf das von ihm beschriebene eigentümliche *bräunliche* Aussehen der Maserntonsillen („*Schokoladenüberzug*") besonders acht, welche Braunfärbung wir tatsächlich, aber nur in *wenigen* Fällen bemerken konnten. *Veilchenblau* legt ein besonders diagnostisches Augenmerk auf eine die prodromale Masernangina begleitende „*Masernlymphadenitis*", welche in Form von länglichen bis zur Zwetschgen- oder Mandelkerngröße angeschwollenen Drüsen hinter dem Kieferwinkel ganz *charakteristisch* für Masern sein soll. Auch *Mayerhofer* hat in seiner ersten Kasuistik „*druckempfindliche, geschwollene Drüsen am Halse*" beschrieben, ohne daß jedoch

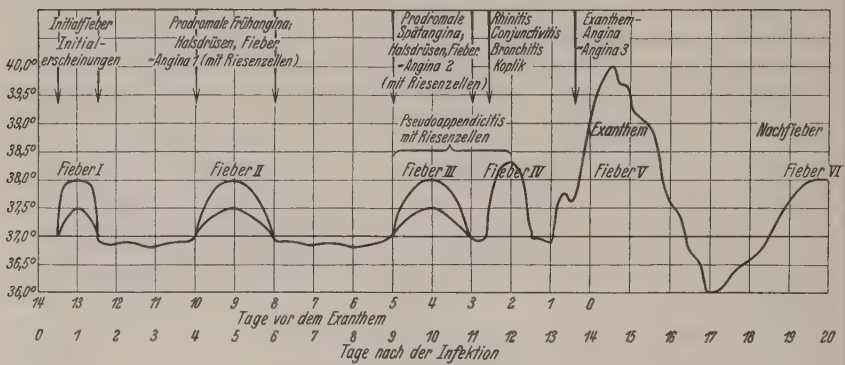


Abb. 1.

diese Begleitlymphadenitis für mich eine besondere pathognostische Bedeutung angenommen hätte. Möglicherweise hatte das von *Veilchenblau* beobachtete Krankenmaterial mit den ihm so charakteristisch erscheinenden „Maserndrüsen" doch einen ganz anderen *lokalepidemiologischen* Charakter als das von mir und das von *Ch. Herrman* studierte.

Bemerkenswert ist die Idee *Veilchenblaus*, daß möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der *Schwere* der Maserninfektion und zwischen der Ausbildung der „*Maserndrüsen*" am Halse bestünde. Bei schwereren Maserninfektionen würden — nach dieser Vorstellung — die Halsdrüsen „überrannt" werden, wobei das ungefilterte Virus jenseits der Halsdrüsen rascher im Körper sich ausbreiten könnte (nach *Veilchenblau*).

Bei Berücksichtigung meiner nunmehr bestätigten prodromalen Masernangina und aller nach der Maserninfektion selbst unmittelbar folgenden Erscheinungen sieht eine Übersichtskurve der ersten 14 Tage nach der Maserninfektion etwa wie obenstehend aus. Diese Kurve stellt selbstverständlich nur ein *Schema* dar und kann in den einzelnen Epidemien auch verschiedentlich variieren.

BOSTON MEDICAL
★ MAR 5 1963 ★

IV. Pathogenetische Erklärungen.

Wie bei jeder Angina, so wird man auch bei meiner prodromalen Masernangina an etwaige gleichsinnige *Begleiterscheinungen im Wurmfortsatze* denken können. Tatsächlich besteht auch bei den Masern in dem Sinne eine Beziehung zwischen Tonsillen und Wurmfortsatz, als im Prodromalstadium der Masern eine Anhäufung von *Riesenzellen* sowohl in den *Tonsillen* (*Scott*, *Warthin* und *Finkeldey*), wie auch im *Wurmfortsatze* (*Finkeldey*, *W. Fischer* sowie *W. H. Schultze*) bereits festgestellt worden ist. Diese Anhäufung von „*massenhaften Riesenzellen*" (*W. H. Schultze*) scheint gerade *für Masern charakteristisch zu sein.* Nicht selten geschieht es, daß bei Fehldiagnosen im „pseudoappendicitischen" Anfalle, d. h. im Prodromalstadium der Masern, operiert wird. Wenn dann in diesen diagnostisch interessanten Fällen der excidierte Wurmfortsatz untersucht wird, so kann an Stelle des *Klinikers* der *pathologische Anatom* eher in die Lage kommen, aus diesen Anhäufungen von Riesenzellen den bevorstehenden Ausbruch von Masern vorauszusagen. Auch der Zeit und der Krankheitsphase nach fallen diese Riesenzellenanginen und Riesenzellen-Pseudoappendicitiden mit meiner prodromalen Masernangina zusammen, wodurch auch weiterhin die Berechtigung des klinischen Begriffes meiner Prodromangina erhärtet wird. Die Synthese der klinischen und der pathologischen Beobachtung ergibt aber noch ein weiteres Ergebnis: Die prodromalen Masernanginen haben manchmal eine ganz charakteristische *dunkle* Färbung, die bei *Veilchenblau* den Eindruck hervorrief, als wenn das Kind „*Schokolade*" gegessen hätte. Auch ich konnte dies „Schokoladenangina" mehrere Male sehen und als verläßliches, aber seltenes Vor-Koplik-Prodrom schätzen lernen. *Veilchenblau* hat diese „Schokoladenangina" ganz gewiß richtig gesehen. Ich glaube in der Lage zu sein, diese eigentümliche Angina auch einigermaßen einleuchtend erklären zu können. Das verbindende Glied zwischen den erwähnten *anatomischen Befunden* in den prämorbillösen Tonsillen sowie Wurmfortsätzen und zwischen der *klinischen Beobachtung* der zuweilen charakteristisch dunkel gefärbten prodromalen Masernangina bilden die oben erwähnten Anhäufungen von „*massenhaften Riesenzellen*" (*W. H. Schultze*) in Tonsillen *und Appendix.* Eine so starke Anhäufung von Riesenzellen in den prämorbillösen Schleimhäuten ist nämlich geeignet, auch die *Färbung* der betreffenden Stellen ins *Bräunliche* zu verändern, und zwar *nicht* durch die Riesenzellen an sich, sondern vielmehr durch die der Riesenzellenbildung vorangegangene *Pigmentbildung* aus obliterierten Gefäßen. Nach *Saltykow* nämlich (und anderen pathologischen Anatomen) ist die Bildung von Riesenzellen überhaupt eine Reaktion der Gefäßendothelien auf die *Obliteration kleinster Blutgefäße*, wobei — wie ich es mit Rücksicht auf die dunkle Färbung mancher prodromalen

Masernanginen besonders hervorheben will — *Blutpigment in größeren oder kleineren Mengen frei werden kann.*

Saltykow studierte diese Verhältnisse zwar nicht bei Infektionskrankheiten, sondern nur an dem besonderen Falle der Epuliden mit ihren „bekannten Blutanhäufungen an den Riesenzellen, oder um diese herum" . . . Nach seinen beweisenden histologischen Bildern bilden sich die Riesenzellen *innerhalb* der Blutgefäße aus gewucherten Endothelien. Nun stellen aber die Riesenzellenbildungen aus den veränderten Endothelien verstopfter Kleingefäße nach *Henschen* (1929) nicht allein einen häufigen Vorgang bei der Tuberkelbildung vor, sondern *Siegmund* macht auch ganz *allgemein* auf *„die große Bedeutung des gesamten Endothelapparates bei Infektionskrankheiten"* aufmerksam, so daß die Heranziehung dieser anatomischen Arbeiten zur Erklärung der Pathogenese meiner prodromalen Masernangina auch für die Maserninfektion wohl gerechtfertigt erscheint.

Als weitere Folge aller dieser Rachenbefunde ergibt sich die berechtigte Fragestellung nach der *Eintrittspforte* der Masern. Nach *Schultze* kommen hierbei *zwei Möglichkeiten* in Betracht. Entweder könnte es sich um eine direkte lokale Wirkung des unbekannten Masernvirus handeln, wobei die Tonsillen *und* Wurmfortsatz als Eingangspforten des lokal schädigenden Virus *gleicherweise* in Betracht kämen. Auch das primäre Initialfieber der allerersten Infektionstage wäre hierher zu zählen. Eine zweite Möglichkeit der Pathogenese — und dies ist meine eigene Ansicht — könnte in Form einer Sensibilitätsreaktion allergischer Natur vorliegen. Ich kann also auch hier bei den Masern jenen Zug der Entwicklung der *Pirquet*schen Allergielehre feststellen, den ich bei fast allen Infektionskrankheiten gefunden habe und den ich als die *Vorverlegung der allergischen Erscheinungen in die Inkubationszeit* bezeichnet habe. *Veilchenblau* neigt mehr der erstern Auffassung der lokalen Schädigung zu, während *Finkeldey* und *Fischer* der Annahme einer Sensibilitätsreaktion zustimmen.

Ich selbst halte *alle* Erscheinungen *vor* dem 4. Tage der Maserninfektion noch für rein *primäre* Folgen der Infektion selbst, ganz analog dem noch *nicht* allergischen Initialfieber einer eben stattgefundenen Tuberkuloseinfektion. Erst vom 4. Tage an nach der Maserninfektion *können* sich bereits allergische Erscheinungen zeigen, zu denen ich meine prodromale Frühangina (4., 6., 8. Infektionstag) und meine prodromale Spätangina (9., 11., 12. Infektionstag) rechne. Das spätere Enanthem und das Exanthem selbst wurden ja schon von *Pirquet* als typische allergische Reaktionen bezeichnet.

Die Annahme einer *„allergischen Angina"* besitzt einige Berechtigung und ist in der pädiatrischen Literatur förmlich schon vorbereitet. Zur Verteidigung dieser Ansicht habe ich noch folgendes anzuführen. *Pirquet* vertrat in Gesprächen und manchesmal — soweit ich mich erinnere — auch in seinen Vorlesungen seine ganz persönliche Meinung, daß in der *Angina* überhaupt nur eine *lokale* Äußerung einer *Allgemeininfektion* vorliege, wobei es zur Ausscheidung von Krankheitsgiften durch die Tonsillen käme. Von dieser Meinung bis zur Annahme einer Allergiereaktion überempfindlich gewordener Tonsillen ist nur ein kurzer Schritt.

Solche Überempfindlichkeitsreaktionen der Tonsillen sehe ich in den Anginen des Serumexanthems, welche *Hartung*, ein älterer Bearbeiter des Serumausschlages, beschrieben hatte. Ich kann aber auch noch weitere Analogien anführen wie z. B. die gerade in der Allergiezeit der Blatternvaccination sich einstellenden „Begleitanginen", die sekundären Anginen im Verlaufe des idiopathischen Drüsenfiebers (*Lehndorff*), Anginen als Teilerscheinungen des „zweiten" Krankseins mancher Infektionskrankheiten (Scharlach, croupöse Pneumonie), ferner sekundäre Anginen im Verlaufe von Erkrankungen des lymphopoetischen Systems (Leukämie, Agranulocytose), dann noch „Metastasenanginen" im Verlaufe verschiedener septischer Infektionen (nach *Schottmüller* bei Staphylokokkensepsis). Auch die geistreiche Theorie *Feins* über die Entstehung der „Anginose" als sekundärer Ausdruck einer primären Allgemeininfektion gehört hierher. Analog wäre auch die „Angina traumatica", wie sie gelegentlich nach operativen Eingriffen in der Nase (Septum, Muscheln) beobachtet werden kann, als allergische Überempfindlichkeitsreaktion zu deuten. — *Und allen diesen Allergieanginen schließt sich auch meine prodromale Früh- und Spätangina bei Masern ganz zwanglos an.*

Zusammenfassung.

1. Bei genauer klinischer Betrachtung der Maserninkubationszeit unterscheiden wir nicht allzuselten eine *mehrgipfelige* Fieberkurve der Inkubationszeit.

2. Die *allerersten Fieberzacken* (1. bis 4. Tag) nach der Infektion bilden ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten (z. B. bei Tuberkulose nach *H. Koch*) auch bei den Masern das *primäre*, d. h. das *nicht* allergische Initialfieber.

3. *Nach* dem 4. Tage nach der Maserninfektion können abermals Temperaturerhöhungen eintreten, die ich insbesondere in jenen Fällen als *allergisch* anspreche, in welchen sie mit der von mir beschriebenen prodromalen Masernangina verbunden erscheinen.

4. Die prodromale Masernangina tritt seltener in Form einer *Frühangina* (4. bis 8. Infektionstag), häufiger aber in Form einer *Spätangina* (9. bis 12. Infektionstag), immer jedoch noch *vor* den Koplik-Flecken auf. Die prodromalen Masernanginen sind manchmal gleichzeitig auch mit „Pseudoappendicitiden" verbunden. Hierbei findet man in Tonsillen wie auch im Appendix massenhaft Riesenzellen.

5. Riesenzellen können nach *Saltykow* u. a. aus Gefäßendothelien sich bilden. Hierbei kommt es zur Verstopfung kleinster Blutgefäße und zum Austritte von Blutfarbstoff. Meiner Meinung nach steht hiermit auch die von *Veilchenblau* beschriebene Schokoladenfärbung der Vorläufermasernangina in Beziehung.

6. Unabhängig von mir und früher hat in der *englischen* Literatur *Ch. Herrman* Vorläuferanginen bei Masern beschrieben. *Veilchenblau* hat später in der *deutschen* Literatur meine Beobachtungen bestätigt.

7. Ich fasse, fußend auf den Lehren von *Fein* und von *Pirquet* meine prodromale Masernangina als Ausdruck einer das gesamte Lymphgefäßsystem der Mundhöhle (auch Zahnfleisch) ergreifenden Allergie-

reaktion auf, die mehr oder weniger stimmende Analogien in den *Begleitanginen* der Vaccination, der Serumkrankheit, des idiopathischen Drüsenfiebers, der Leukämie, der Agranulocytose, mancher „Metastasenanginen" septischer Infektionen, ferner in den Anginen des zweiten Krankseins verschiedener Infektionskrankheiten und schließlich in den Anginaanfällen der „Anginose", sowie auch in der „Angina traumatica" besitzt.

8. Die prodromale Masernangina ist — wie ich sie klinisch beobachtet habe — mehr ein verleitendes als ein leitendes Symptom in der Frühdiagnose der Masern. Nur bei genauer Kenntnis der Epidemiologie kann die Vorläuferangina diagnostisch wertvoll werden, was besonders für Anstalten gilt.

Literaturverzeichnis.

Abels, H., Über Beziehungen der Infektneigung zur Inkubationsdauer. Klin. Wschr. **4**, 1814—1815 (1925). — *Abercrombie, G. F.*, The illness of infection in measles. Brit. J. Childr. Dis. **26**, 15—21 (1929). — *Fein, J.*, Die Anginose. Urban u. Schwarzenberg 1921. — *Finkeldey*, Virchows Arch. **281** (1931) u. **284** (1932). — *Fischer, W.*, Beitr. path. Anat. **1933**. — *Friedjung, J. K.*, Schwierigkeiten bei der Diagnose der Masern. Z. Kinderheilk. **47**, 765 (1929). — *Grumann, M.*, Beitrag zur Frühdiagnose der Masern. Münch. med. Wschr. **61**, Nr 3, 132 (1914). — *Henschen, Folke*, Intracapilläre Tuberkelbildung. Verhandl. dtsch. path. Ges. Wien **1929**, 228. — *Herrman, Charles*, The tonsillar manifestations in the early diagnosis of measles. J. Dis. Childr. **10**, 274—277 (1915). Ferner noch Arch. paediatr. **1914**, 885. — *Hofmann, L.*, Zur Pathologie der akut entzündlichen Erkrankungen des lymphatischen Rachenapparates. Wien. klin. Wschr. **1933**, Nr 38, 1140—1144. — *Jossifow*, Das Lymphgefäßsystem des Menschen. Gustav Fischer 1930. — *Jakobs, H.*, Eine Früherscheinung der Masern (niederl.). Ref. in Zbl. Kinderheilk. **22**, 561 (1929). — *Leréboullet, P.*, et *P. Baize*, Die Inkubationszeit der Masern. Arch. Méd. Enf. **34**, 475 (1931). — *Mayerhofer, E.*, Die prodromale Masernangina. Wien. med. Wschr. **1932**, Nr 20 — Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929. Erg. inn. Med. **36**, 241—272 (1929). (*„Vorverlegung der Allergie"*, S. 254). — *Meyer, P. R.*, and *Roy M. Greenthal*, The illness of infection in measles. Arch. of Pediatr. **47**, 399—401 (1930). — *Nedelmann, E.*, Beitrag zur Kenntnis der Tuberculosis cutis miliaris acuta generalisata im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **134**, 24—28 (1931). — *de Rudder*, Die Masern. Erg. Med. **14**, H. 1/2 (1929). — *Saltykow*, Zum Bau der Epuliden. Virchows Arch. **253**, 775—778 (1924). (Daselbst über *Endothelentstehung der Riesenzellen*). — *Schultze, W. H.*, Der Wurmfortsatz im Prodromalstadium der Masern. Münch. med. Wschr. **1933**, Nr 15, 576—577. — *Skwarczyńska, A.*, u. *M. Sliwińska*, Inkubationsstadium bei Masern. 4. Kongr. poln. Paediatr. Lwow, 23. bis 26. V. 1931. Ref. in Zbl. Kinderheilk. **26**, 819 (1932). — *Souček, A.*, Masernbeobachtungen, insbesondere über das Auftreten eines prodromalen Exanthems. Med. Klin. **23**, Nr 44, 1689 (1927). — *Stimson, Ph. M.*, The earlier diagnosis of measle. J. amer. med. Assoc. **90**, Nr 9, 660—663 (1928). — *Warthin, A. Sc.*, Occurence of numerous larg giant cells in the tonsils and pharyngeal mucosa in the prodromal stage of measles. Arch. of Path. **11**, 864—874 (1931).

Zagreb, Jurjevska ulica 25.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. — Vorstand: Prof. *C. Noeggerath.*)

Die Beeinflussung der Vigantolwirkung durch Schilddrüsenpräparate*.

Von

Grete Schaal.

(*Eingegangen am 20. November 1933.*)

Es kann heute als feststehende Tatsache gelten, daß das ultraviolette Licht durch Vermittlung der aktivierten Ergosterine einen bedeutungsvollen Einfluß auf den Grad der Oxydationen im Organismus ausübt. Dies dürfen wir aus folgenden Beobachtungen schließen: Bei der Rattenrachitis besteht nach *Seel*[1] ebenso *Baldwin, Nelson, Macdonald*[2] eine Erniedrigung des Grundumsatzes. Unter Verabreichung von D-Vitamin erhöhen sich die Oxydationen in kurzer Zeit zum Regelwert. Einen völlig übereinstimmenden Befund erhoben *Nitschke* und *M. Schneider*[3] bei der menschlichen Rachitis. Dieselben Untersucher[4] stellten im Tierversuch (Kaninchen und Meerschweinchen) fest, daß Vergiftung mit bestrahltem Ergosterin in starker Überdosierung zu einem beträchtlichen Anstieg des Umsatzes über die vorausgehenden Regelwerte führt. Diese Wirkung des D-Vitamins ist mit einer eigentümlichen Beeinflussung des Ca- und P-Stoffwechsels vergesellschaftet: Beim rachitischen Organismus bewirkt das D-Vitamin Retention von Ca und P, d. h. Verbesserung der Bilanz; in vergiftenden Dosen gehen dagegen Ca und P zu Verlust, die Bilanz verschlechtert sich.

Wie frühere Untersucher wiederholt feststellten, werden sowohl bei der experimentellen als auch bei der spontanen Thyroxinvergiftung die Ca- und P-Bilanzen wesentlich verschlechtert, und zwar mehr, als der Umsatzsteigerung entspricht. Andererseits konnte *Nitschke*[5] neuerdings zeigen, daß Thyroxin in kleinen Dosen imstande ist, die Rattenrachitis zur Ausheilung zu bringen. Unter diesen Umständen ist Thyroxin demnach in der Lage, die Ca- und P-Bilanzen zu verbessern.

Die Analogie zur Wirkung des D-Vitamins ist also auffallend. Die Beziehungen werden noch deutlicher, wenn man bedenkt, daß sich in Abhängigkeit von der Zufuhr von D-Vitamin kennzeichnende und deutliche morphologische Veränderungen an der Schilddrüse finden (*Nitschke*[6]). Sie weisen darauf hin, daß auch der Tätigkeitsablauf

* Diese Arbeit ist mit Hilfe der *Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft* sowie der *Freiburger Wissenschaftlichen Gesellschaft* durchgeführt worden, wofür auch an dieser Stelle angelegentlichst gedankt sei.

der Hormonbildung der Schilddrüse vom Bestand des Körpers an D-Vitamin beeinflußt wird (*Nitschke*)[6].

Nach dem hier Ausgeführten muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß die Einwirkung des D-Vitamins zu einem wesentlichen Teil durch eine Förderung der Schilddrüsentätigkeit zustande kommt. Dabei machen es einige Beobachtungen wahrscheinlich, daß dieser Einfluß auf die Schilddrüse nicht unmittelbar, sondern über einen Antagonisten erfolgt (vgl. *Nitschke*[7]). Diese Frage soll jedoch hier nicht näher erörtert werden.

Nach den bisherigen Ausführungen ist die Fragestellung dieser Arbeit ohne Schwierigkeiten verständlich:

Wenn einerseits das Vigantol fördernd auf die Schilddrüse wirkt, so sollte auch andererseits die Vigantolwirkung durch Schilddrüsenpräparate verstärkt werden können.

Anfänglich suchte ich die vigantolbeeinflussende Wirkung des Thyroxins* bzw. Thyreoid-Disperts an der Toxizität zu prüfen, indem ich von der Mortalität der Versuchstiere auf die Toxizität Rückschlüsse machte. Dabei erhielt ich aber keine einwandfreien Ergebnisse.

Ich ging deshalb dazu über, zu prüfen, ob die *gewebsverkalkende Wirkung des D-Vitamins** *durch Thyroxin verstärkt würde.*

Versuchsanordnung: Zur Untersuchung kamen *weiße Mäuse*, die möglichst gleichmäßig gefüttert wurden, und zwar mit einem Brei aus Halbmagermilch, Magermilch oder Vollmilch, Grieß und Zucker. Vigantol und Schilddrüsenpräparat mischte ich unter den Brei, Vigantol in Olivenöl: 6 Tropfen Vigantol auf 20 ccm Olivenöl. Davon erhielt jedes Tier täglich 1 Tropfen. Bei dieser Dosierung hatte ich in vorausgeschickten Vorversuchen nie eine Verkalkung festgestellt. Als Schilddrüsenpräparate verwandte ich in der 1. Versuchsreihe zerstoßene Thyreoidtabletten (Thyreoid-Dispert [Krause-Medico]: 1 Tablette = 0,3 g). Bei der 2., 3. und 4. Versuchsreihe gab ich gelöstes Thyroxin (La Roche): 4 mg + 2 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge auf 100 ccm Wasser. Außerdem mischte ich bei der 3. und 4. Versuchsreihe den Vigantoltieren noch 1—2 ccm einer Natronlauge von derselben Konzentration unter die Nahrung, um festzustellen, ob die Natronlauge keine nachteilige Wirkung habe. In der 1. Versuchsreihe untersuchte ich die Tiere teilweise nur makroskopisch, indem ich auf die Verkalkungen der Aorta achtete. In allen anderen Versuchen fertigte ich von den Nieren mikroskopische Schnitte an, die ich mit Hämatoxylin-Eosin färbte. Die Verkalkungen teilte ich nach den von *Holtz* und *Brand*[8] angegebenen 4 Verkalkungsstufen ein. Dieses Verfahren läßt auch nach meinen Erfahrungen eine einwandfreie Unterteilung zu.

I. Versuchsreihe.

Kost: $^1/_2$ Magermilchbrei; *Versuchsdauer* 55 Tage; 27 Versuchstiere. Die mehrmals vorgenommenen Gewichtsbestimmungen ergaben keinen nennenswerten Unterschied, ich lasse sie deshalb fort.

---

* Das *Thyroxin* wurde der Klinik in dankenswerter Weise von der Firma Hoffmann-La Roche, das *Vigantol* von der Firma Merck zur Verfügung gestellt.

Von den Tieren erhielten je Tag und Tier:

13 Mäuse:	14 Mäuse:
1. Tag Thyreoid $^1/_3$ E. = 0,01 g	Thyreoid $^1/_3$ E. = 0,01 g + 1 Tropfen der Vigantolverdünnung
14. „	1 Tier gestorben
15. „ 1 Tier gestorben	1 „ „
18. „ 1 „ „	
19. „	1 „ „
21. „	2 Tiere „ 1 Aortenverkalkg.
24. „	1 Tier „
28. „ 1 „ „	
30. „ 1 „ „	1 „ „
32. „	1 „ „ 1 Aortenverkalkg.
33. „ 2 Tiere „	1 „ „
37. „ 1 Tier „	1 „ „ 1 Aortenverkalkg.
43. „	1 „ „ 1 „
45. „ 1 „ „	
52. „ 1 „ „	
54. „ 1 „ „	
55. „ 2 Tiere getötet	3 Tiere getötet

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab:

Keine Verkalkung	1 Verkalkung von Stufe I
	1 „ „ „ II
	1 „ „ „ . . III—IV

In den 4 Fällen mit Aortenverkalkung befanden sich am Aortenbogen makroskopisch sichtbare, kleine, weiße Herde, entsprechend der Verkalkung von Stufe IV.

Ergebnis: Die 13 Tyreoidtiere zeigten keine Verkalkung. Von den 14 Thyreoid-Vigantol-Tieren zeigten 7 Verkalkungen:

1 Verkalkung von Stufe I, 1 Verkalkung von Stufe II, 1 Verkalkung von Stufe III—IV und 4 Verkalkungen von Stufe IV.

2. Versuchsreihe.

Kost: Vollmilchbrei; *Versuchsdauer* 11 Tage; 19 Versuchstiere, von denen erhielten je Tag und Tier:

10 Mäuse:	9 Mäuse:
1. Tag 1 Tr. der Vigantolverdünnung	1 Tr. der Vigantolverdünnung + $^1/_2$ ccm Thyroxinlösung = 0,02 mg
6. „	1 Tier gestorben. Niere: Verkalkung von Stufe II—III
11. „ 10 Tiere getötet	8 Tiere getötet

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab:

1 Verkalkung von Stufe I	4 Verkalkungen von Stufe . . . I
	1 Verkalkung „ „ . . . II

Ergebnis: Von den 10 Vigantoltieren zeigte nur eines eine Verkalkung von Stufe I. Von den 9 Vigantol-Thyroxin-Tieren zeigten dagegen 6 Verkalkungen, und zwar 4 eine solche von Stufe I, sowie je eines eine Verkalkung von Stufe II und Stufe II—III.

3. Versuchsreihe.

Kost: Magermilchbrei; *Versuchsdauer* 15 Tage, 20 Versuchstiere, davon erhielten je Tag und Tier:

7 Mäuse:	6 Mäuse:	7 Mäuse:
1. Tag 1 Tr. d. Vigantolverdg. + 1/8 ccm NaOH-Lösung	1 Tr. d. Vigantolverdg. + 0,02 mg Thyroxin = 1/2 ccm	1 Tr. d. Vigantolverdg. + 0,06 mg Thyroxin = 1 1/2 ccm
6. Tag		2 Tiere gestorben
10. „ 1 Tier gestorben		
14. „		1 Tier „
15. „ 6 Tiere getötet	1 Tier gestorben 5 Tiere getötet	4 Tiere getötet

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab:

Keine Verkalkung	2 Verkalkungen von Stufe III	1 Verkalkg. v. Stufe II 1 „ „ „II—III 2 „ „ „ III

Ergebnis: Die 7 Vigantoltiere wiesen keine Verkalkung auf, dagegen zeigten von 13 Vigantol-Thyroxin-Tieren 6 Verkalkungen, und zwar: 1 Verkalkung von Stufe II, 1 Verkalkung von Stufe II—III, 4 Verkalkungen von Stufe III.

4. Versuchsreihe.

Kost: Magermilchbrei; *Versuchsdauer* 14 Tage, 16 Versuchstiere, von ihnen erhielten je Tag und Tier:

4 Mäuse:	12 Mäuse:
1. Tag 1/4 ccm NaOH-Lösung + 1 Tr. der Vigantolverdünnung	1 Tr. der Vigantolverdünng. + 2 ccm Thyroxinlösung = 0,08 mg
6. „	2 Tiere gestorben
8. „	1 Tier „
10. „	1 „ „ 1 Verkalkg. v. Stufe I
12. „	2 Tiere „ 1 „ „ „ II 1 „ „ „ III
14. „ 4 Tiere getötet	6 „ getötet

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab:

Keine Verkalkung	1 Verkalkung von Stufe I 1 „ „ „ I—II 2 „ „ „ II

Ergebnis: Die 4 Vigantoltiere zeigten keine Verkalkung, dagegen waren unter 12 Vigantol-Thyroxin-Tieren 7 Verkalkungen, davon 2 Ver-

kalkungen von Stufe I, 1 Verkalkung von Stufe I—II, 3 Verkalkungen von Stufe II, 1 Verkalkung von Stufe III.

Besprechung: Die 4 Versuchsreihen, in denen ich 27, 19, 20 und 16 Mäuse verwandte, ergeben übereinstimmend, daß sich, an der Verkalkung der inneren Organe gemessen, *tatsächlich die Wirkungen von Thyroxin und Vigantol addieren und zu nachweislichen Vergiftungen führen.* Frühestens konnte ich die Verkalkungen am 6. Tage nachweisen.

In der 4. Versuchsreihe bestimmte ich auch noch den Kalk- und den anorganischen Phosphatgehalt im Serum des Mischblutes der Tiere in beiden Gruppen. Ersterer war bei beiden Tierarten ungefähr gleich: Bei den Vigantoltieren betrug er 13,2 mg% Ca, bei den Vigantol-Thyroxin-Tieren 14,0 mg% Ca. Dagegen belief sich der *anorganische Phosphatgehalt* bei den Vigantoltieren auf 6,2 mg% und *bei den Vigantol-Thyroxin-Tieren* auf 10,3 mg%, *war also deutlich erhöht.*

Das Ergebnis dieser Versuche steht allerdings auf den ersten Blick im Gegensatz zu einer Arbeit von *Rösler*[9], der die Beeinflussung der Vigantolwirkung durch Thyroxin prüfte, indem er den Umsatz bestimmte. Er fand nach Thyroxininjektion bei den Vigantoltieren einen geringeren O_2-Verbrauch als bei den Kontrolltieren. Doch ist dazu zu bemerken, daß *Rösler* den O_2-Verbrauch nur bis 3 Stunden nach der Thyroxininjektion bestimmte.

Da das Thyroxin aber nach allen bisherigen Erfahrungen den Umsatz frühestens nach 10 Stunden nachweislich beeinflußt, scheint es fraglich, ob die von *Rösler* beobachteten Umsatzveränderungen überhaupt auf das Thyroxin zu beziehen sind. Jedenfalls fallen seine negativen Ergebnisse vor die Zeit der eigentlichen Thyroxinwirkung und sind also gegen meine positiven Ergebnisse nicht zu verwenden.

Zusammenfassung.

Im ganzen untersuchte ich 34 Tiere, die nur Vigantol oder nur Schilddrüsenpräparat erhielten; hiervon zeigte nur eines eine Verkalkung, und zwar der Stufe I. Dagegen wiesen unter den 48 nebeneinander mit Vigantol und mit Thyroxin gefütterten Tieren 26 Verkalkungen in der Niere oder Aorta auf, darunter waren:

7	Verkalkungen von Stufe	I	
1	„ „ „	I—II	
6	„ „ „	II	
2	„ „ „	II—III	
5	Verkalkungen von Stufe	III	
1	„ „ „	III—IV	
4	„ „ „	IV	

Außerdem zeigte die Kalk- und Phosphorbestimmung in der 4. Versuchsreihe eine deutliche Erhöhung des anorganischen Phosphors im Blutserum bei den Vigantol-Thyroxin-Tieren.

Die Schilddrüsenpräparate verstärken also tatsächlich die Vigantolwirkung: denn eine geringe, an sich keine Verkalkung hervorrufende Vigantoldosis führt unter Zusatz einer — ebenfalls an sich nicht vergiftenden — Menge von Thyroxin zu deutlichen Kalkablagerungen in den Organen und zur Erhöhung des anorganischen Blutphosphats. Dies ist ein weiterer Beweis für die Verknüpfung der Schilddrüsenfunktion mit der Vitamin D-Wirkung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Seel*, Arch. f. exper. Path. **128** (1928). — [2] *Baldwin, Nelson, Macdonald*, Amer. J. Physiol. **85** (1928). — [3] *Nitschke, A.*, u. *M. Schneider*, Z. Kinderheilk. **54**, H. 1 (1932). — [4] *Nitschke, A.*, u. *M. Schneider*, Z. Kinderheilk. **52**, H. 6 (1932). — [5] *Nitschke, A.*, Kongreßbericht Mschr. Kinderheilk. **1932**. — [6] *Nitschke, A.*, Z. exper. Med. **82**, H. 1 u. 2 (1932). — [7] *Nitschke, A.*, Z. Kinderheilk. **54**, H. 2 (1933). — [8] *Holtz* u. *v. Brand*, Hoppe-Seylers Z. **185** (1929). — [9] *Rösler*, Arch. f. exper. Path. **155** (1930).

Freiburg i. Br., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. — Direktor: Prof. *Beumer*.)

Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen.

Von

H. Beumer und **H. Peters.**

(*Eingegangen am 1. Dezember 1933.*)

Beumer und *Soecknick* berichteten in einer früheren Arbeit[1] über die Hungerketonurie beim Säugling und teilten mit, daß der Zeitpunkt des Eintritts der Ketonurie — gemessen an den ersten qualitativ nachweisbaren Spuren von Aceton im Urin — etwa um die 19. bis 20. Stunde des Hungers gelegen ist, daß dieser Termin durch Zufuhr von Alkalien und Säuren sich aber verschiebt im Sinne einer frühzeitigen bzw. späteren Acetonausscheidung.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von *Heymann* und *Maier*[2] wird dieser Ansicht widersprochen und die oben erwähnten Versuchsergebnisse abgelehnt, da es den Autoren nicht gelungen ist, selbst nach reichlicher Zufuhr von Alkalien bei ihren Säuglingen während des Hungers über 20—24 Stunden auch nur eine Spur Aceton nachzuweisen.

An dem positiven oder negativen Ausfall einer Acetonprobe ist gewiß nichts zu deuteln. Eine Ablehnung und Kritik von Versuchsergebnissen hat nach allgemeinem Brauch zur Voraussetzung, daß der Weg, auf dem die kritisierten Resultate gewonnen wurden, auch von den Kritikern beschritten wird — es sei denn, daß die Versuchsbedingungen als solche schon für unzweckmäßig und kritikbedürftig erwiesen werden. Wir haben die Versuche von *Beumer* und *Soecknick* in der gleichen Anordnung, wie sie sich aus der früheren Arbeit ergibt, wiederholt. Die Säuglinge erhielten des Abends um 8 bzw. 9 Uhr ihre letzte übliche Mahlzeit (Milchsäure-Vollmilch mit 7% K.-H-Zusatz) und am nächsten Morgen ab 5 Uhr in 4stündlichen Pausen an Stelle der gewohnten Mahlzeiten 160—200 g mit Saccharin gesüßten Tee. Die Flüssigkeitszufuhr war also etwas reichlicher als unter normalen Bedingungen. Zur Erleichterung der Uringewinnung durch Katheter in der Zeit der vermuteten Ketose wurden die Versuche von *Beumer* und *Soecknick* nur an Mädchen angestellt.

Aus unseren in der Tabelle zusammengestellten neuen Befunden geht hervor, daß bei einfachem Hunger bei Knaben durchschnittlich nach $21^1/_2$ Stunden, bei Mädchen nach $19^1/_3$ Stunden Aceton auftritt. Nur bei 2 Knaben wurde nach 25 Stunden zum erstenmal Aceton nach-

[1] Z. Kinderheilk. **37** (1924). — [2] Z. Kinderheilk. **55** (1933).

Tabelle 1. Hungeracetonurie beim Säugling.

I. Knaben.

	Alter	Gewicht	Aceton nach Stunden
1.	6 Mon.	6200 g	19
2.	3 „	5700 g	20
3. a)	$4^1/_2$ Mon.	7200 g	21
b)	$7^1/_2$ „	8200 g	18
4.	$4^1/_2$ „	7650 g	25
5.	5 Mon.	7000 g	24
6.	$2^1/_2$ Mon.	4500 g	25
7. a)	3 Mon.	6100 g	20
b)	6 „	7300 g	20
8. a)	3 „	5700 g	22
b)	6 „	7600 g	20
9.	$2^1/_2$ Mon.	5700 g	20
10.	$6^1/_2$ „	7080 g	17

II. Mädchen.

1.	7 Mon.	6500 g	19
2.	3 „	6400 g	19
3. a)	4 „	5400 g	19
b)	7 „	7300 g	19
4.	10 „	7400 g	21
5.	9 „	8800 g	19

Tabelle 2. Hungeracetonurie bei Alkalizufuhr.

A. Ohne Vorperiode.

	Alter	Gewicht	Aceton nach Stunden
1.	10 Mon.	9500 g	$16^1/_2$
2.	$3^1/_2$ Mon.	6120 g	17

B. Nach 2tägiger Gabe von je 8 g $NaHCO_3$.

1.	5 Mon.	6800 g	$19^1/_2$
2.	$2^1/_2$ Mon.	5200 g	16
3.	5 Mon.	6780 g	$14^1/_2$
4.	8 „	5900 g	15
5.	10 „	6900 g	$14^1/_2$

Quantitative Acetonbestimmung.

Gesamtaceton in der 24stündigen Hungerperiode:

1. Nach Alkalizufuhr . . . . 683 mg
2. Bei reinem Hunger . . . . 135 „

Hungeracetonurie nach Adrenalingabe.

Knabe, 6 Monate, 6800 g.

5 Uhr . . . . . Injektion von 1 mg Adrenalin
7 „ . . . . . Spur Aceton = 10 Std. p.c.
$7^1/_2$ Uhr 0
Injektion von $^1/_2$ mg Adrenalin
$10^1/_4$ Uhr . . . . . Spur Aceton
11 „ . . . . . + „ = 14 Std. p.c.
$11^1/_2$ „ 0
$11^3/_4$ „ 0

gewiesen. Nach Alkalizufuhr liegt der Zeitpunkt der ersten Acetonausscheidung bei 16 Stunden, als frühestes Auftreten werden $14^1/_2$ Stunden verzeichnet.

Diese Versuche bestätigen also genauestens die Ergebnisse der Arbeit von Beumer und Soecknick.

Wir haben versucht, uns in einem Falle auch über die quantitativen Verhältnisse der Ketonurie zu orientieren und fanden im einfachen Hunger bis zur 24. Stunde 135 mg, unter Zufuhr von 10 g $NaHCO_3$ 683 mg Gesamtaceton (nach *Engfeldt*). Alkaligabe verfrüht *und* steigert also die Acetonkörperausscheidung sehr wesentlich auch beim Säugling.

Heymann und *Maier* teilen weiterhin mit, daß das Adrenalin keinerlei Einfluß auf die Hungeracetonurie habe. Auch hier müssen wir widersprechen. Allerdings bedarf es hierbei in manchen Fällen genaueren Hinschauens bei Anstellung der Acetonprobe (Ringprobe), da die Acetonurie nur gering und flüchtig sein kann. In erneuten Versuchen stellten wir schon 2 Stunden nach Injektion von 1 mg Adrenalin in der 10. Stunde nach der letzten Mahlzeit, in anderen Fällen etwas später Spuren von Aceton im Urin fest.

Die bekannte Tatsache, daß bei Frauen in der Zeit der Menses und vor allem in der Schwangerschaft eine erhöhte Ketosebereitschaft besteht, wurde von *Denel* und *Gulich*[1] dahin ergänzt, daß ganz allgemein bei Frauen früher als bei Männern eine Ketonurie eintritt. Wir hatten uns schon vor dieser polemischen Erörterung die Frage gestellt, ob derartige Unterschiede noch vor Beeinflussung des Stoffwechsels durch Sexualhormone und schon im Säuglingsalter nachweisbar wären. Aus der nach den Geschlechtsverhältnissen geordneten Tabelle scheint sich zu ergeben, daß im allgemeinen auch bei den Säuglingen schon ein Unterschied in dem Termin des Ketosebeginnes besteht. Der Befund ist allerdings noch nicht einheitlich genug und die Zahl der Versuche zu klein, um einen solchen Schluß mit Sicherheit zu ziehen. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß eine eindeutige Klärung dieser Frage nur an ganz gesunden Säuglingen zu erzielen sein wird, da bei einem klinischen Material bereits kleine Schwankungen der Ernährungslage, geringe Grade von Rachitis oder kleine Infekte durch ihren bekannten Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel zu Verschiebungen des Termins der Ketonurie zu führen vermögen, die die immerhin geringen Unterschiede der Geschlechter in der Ketosebereitschaft völlig verwischen könnten.

[1] J. of biol. Chem. **96** (1932).

Göttingen, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg. — Prof. Dr. *R. Degkwitz.*)

Über den Einfluß der Pubertät auf die Rezidivhäufigkeit der Polyarthritis acuta.

Von

Ernst von Eickstedt.

(*Eingegangen am 7. Dezember 1933.*)

Persönliche Eindrücke an Berliner und Hamburger Kindern in der Richtung, daß die Polyarthritis acuta und ihre Rezidive in der Pubertät selbst selten sind (*Bayer*), ließen die Frage aufwerfen, ob zwischen beiden ein Zusammenhang besteht. Es sollte untersucht werden, ob die Pubertät auf den Verlauf der Polyarthritis acuta in dem Sinne einen Einfluß ausübt, daß sie die Häufigkeit ihrer Rezidive beeinflußt. Nachuntersuchungen von Fällen der Staatlichen Krankenhäuser in Hamburg (Barmbeck, Kinderheilanstalt Borgfelde, Universitätskrankenhaus Eppendorf), die sichere Ersterkrankungen vor der Pubertät überstanden hatten, bestätigten diese Frage.

Von 86 Polyarthritiskranken der Jahre 1923—1928 konnten 38 nachuntersucht werden, die sämtlich ihre Ersterkrankung vor der Pubertät überstanden und im Moment der Nachuntersuchung ihre sexuelle Reife erlangt hatten. Der Eintritt der Pubertät ließ sich bei den weiblichen Patienten durch den Eintritt der ersten Menses leicht abgrenzen, von den männlichen Patienten war der Jüngste 18 Jahre alt.

Zum Entscheid der aufgeworfenen Frage mußte nun so vorgegangen werden, daß zunächst festgestellt wurde, in welchem mittleren Alter die Pubertät bei den genannten 38 Fällen eingetreten war. Es wurde dazu bei den Mädchen der Eintritt der ersten Menses erfragt, bei den Männern, die alle normal entwickelt waren, der Eintritt der sexuellen Vollreife im Durchschnitt mit 17 Jahren angenommen. Wir errechneten so einen durchschnittlichen Pubertätseintritt im Alter von $14^3/_4$ Jahren. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter war 10 Jahre 8 Monate und das durchschnittliche Untersuchungsalter fast 19 Jahre. Es wurden also im Durchschnitt 4 Jahre 1 Monat vor und 4 Jahre 2 Monate nach der Pubertät verglichen. Stellt man die Rezidivhäufigkeit der Polyarthritis acuta in diesen gleichen Zeiträumen vor und nach der Pubertät in einer Tabelle zusammen, so ergibt sich folgendes:

Vorpubertät.

Zahl der Fälle	Zahl der Rückfälligen	Zahl der Rezidive	1. Rezidiv	2. Rezidiv	3. Rezidiv
14 ♂	4 ♂	7	4	2	1
24 ♀	7 ♀	9	7	2	0
38	11	16			

Nachpubertät.

14 ♂	1 ♂	1	0	1	0
24 ♀	0 ♀	0	0	0	0
38	1	1			

Zusammenfassung: Während bekanntlich eine andere, zu Rezidiven neigende Erkrankung, die Tuberkulose, in und nach der Pubertät häufig aufflammt, beeinflußt der sexuelle Reifungsprozeß die Häufigkeit der Polyarthritisrezidive anscheinend in der gegenteiligen Richtung.

Hamburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut [Prof. Dr. *Harbitz*] der Frauenklinik des Reichshospitales [Prof. Dr. *Sunde*] und der Zahnärztlichen Hochschule Norwegens [Prof. Dr. *Toverud*] Oslo.)

Untersuchungen über das Knochensystem bei Neugeborenen.

Von

Dr. med. **Kirsten Utheim Toverud.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 7. Dezember 1933.*)

Frühere experimentelle Untersuchungen[1, 2, 3, 4] haben gezeigt, daß eine Beeinträchtigung der Kost während der Schwangerschaft im Sinne einer zu niedrigen Zufuhr von Ca, P und der Vitamine A und D zu einer mangelhaften Zusammensetzung des Knochensystems von Neugeborenen führen kann, wesentlich unter dem Bilde eines osteoporotischen Zustandes, indem eine Senkung sowohl des Gesamtaschengehaltes als auch des Ca- und P-Gehaltes im Knochen dieser Tiere im Vergleich mit dem Knochensystem einer normalen Nachkommenschaft gefunden wurde. Dieser niedrige Aschen- und Calciumgehalt bewirkte, daß die Tiere sich als weit mehr für Erkrankungen im Knochensystem prädisponiert erwiesen, wenn dieselbe Nahrungsbeeinträchtigung sich auch noch nach dem Abschlusse des Säugens fortsetzte.

Es wäre nun von ganz großer praktischer Bedeutung, in Erfahrung zu bringen, inwiefern diese Erscheinungen lediglich auf die Tierversuche beschränkt bleiben, in denen die mangelhafte Ernährung beliebig weit getrieben werden kann, oder ob das gleiche Verhalten auch beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen stattfinden kann. Mit anderen Worten: Hat das Knochensystem des neugeborenen Kindes eine konstante chemische Zusammensetzung und konstanten histologischen Aufbau oder ist es von den Verhältnissen im mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft abhängig?

Es liegen eine Reihe von Analysen vor über den Gesamtaschengehalt des Fetus und dessen Zusammensetzung in den verschiedenen Stadien des intrauterinen Lebens. Überraschend wirkt dagegen der Umstand, daß die Literatur so arm ist, sobald es sich um systematische Untersuchungen über die Zusammensetzung der einzelnen Knochen handelt, und zwar bei den Feten sowohl als auch bei den Neugeborenen. Die einzige diesbezügliche Untersuchungsreihe, die ich in der Literatur vorgefunden habe, ist die Analyse *der Tibia* bei 8 neugeborenen ausgetragenen Kindern von *Booher* und *Hansmann*[5]. Da nun auch diese Autoren den Versuch machen, das Resultat als durch die mütterliche Ernährung bedingt, aufzufassen, so sollen diese Analysen in aller Kürze zur

Diskussion kommen, bevor über eigene Analysen näher berichtet werden soll.

Die Autoren dieser Arbeit gelangen in ihren Untersuchungen zur Schlußfolgerung, daß das Knochensystem der Neugeborenen in seiner Zusammensetzung konstant ist und daß das Kind in bezug auf dieses Gewebe vollständig als Parasit am mütterlichen Organismus zu betrachten wäre. Untersucht man nun die Kost dieser 8 Mütter während der Schwangerschaft, so zeigt es sich, daß nicht weniger als 5 von ihnen während der letzten 6—8 Schwangerschaftswochen etwa 1 l Milch täglich erhalten haben; eine hat diese Menge die letzten 2 Wochen, eine die letzten 4 Tage erhalten. Was die allerletzte betrifft, so wird die Milchmenge als die zur Zubereitung der Nahrung notwendige Menge bezeichnet. Die sämtlichen Frauen bekamen auch Lebertran oder Viosterol, 6 von ihnen 1—4 Monate und 2 4—14 Tage vor der Geburt. Wie aus dem oben Erwähnten hervorgeht, so liegen die Bedingungen überaus günstig im Sinne einer normalen Verkalkung für die meisten. Ungefähr 1 l Milch täglich mit Zugabe einer besonderen Gabe von D-Vitamin hat in unseren früheren Versuchen[1, 2, 3, 4] eine überaus gute Bilanz ergeben bei einer sonst vollwertigen Ernährung. Nur hinsichtlich der einen von diesen Frauen, bei der die Sonderzufuhr von Milch und Lebertran bloß in den letzten 4 Tagen der Schwangerschaft geschah, dürften die Verhältnisse als weniger günstig angesehen werden. Man findet jedoch hier die Angabe, daß sie eine Ruhepause von 3 Jahren seit der letzten Geburt gehabt hat, und abgesehen von diesen letzten 4 Tagen wird absolut nichts über das Kostregime berichtet. Diese Untersuchungen sind in Amerika ausgeführt, wo der Verbrauch an Obst und Gemüse in der Regel ziemlich groß ist, jedenfalls innerhalb gewisser Bevölkerungsschichten. Diese Nahrungsmittel repräsentieren ja auch eine sehr gute Kalkquelle.

So gute Bedingungen für einen günstigen Verkalkungsprozeß wie bei diesen Müttern findet man nur selten in Norwegen, jedenfalls nicht unter der Landbevölkerung, und eben diese machte den größten Teil meines Materiales aus. Ich muß doch die Bemerkung einschalten, daß für die Bevölkerung der Stadt Oslo sich die Verhältnisse, jedenfalls in den letzten Jahren, bedeutend verbessert haben. Zu dieser Überzeugung bin ich persönlich durch Befragen einer ganzen Reihe von Frauen in der Städtischen Frauenklinik Oslos gelangt. Die Frauen waren anscheinend über die Bedeutung des Nahrungsbedarfes während dieser Zeitperiode aufmerksam gemacht worden.

Mein Material besteht aus 100 Sektionen von Neugeborenen, die in der Frauenklinik des Reichshospitales in den Jahren 1931—1933 gestorben sind. Irgendeine Auswahl des Materiales wurde nicht vorgenommen. Das Sektionsmaterial ist je nach der Überweisung ins

Pathologisch-Anatomische Institut zur Untersuchung gelangt, mit Ausnahme der Ferienzeit. Alle Kinder mit groben Mißbildungen und deutlich zutage tretenden krankhaften Zuständen, wie Lues cong., sind vom Materiale ausgeschlossen worden. Von diesen 100 Kindern waren 47 Ausgetragene, 43 Frühgeburten und 10 Zwillinge. Sowohl die Ausgetragenen als auch die Frühgeborenen wurden in 2 Gruppen geteilt, je nach der Ernährungsweise der Mutter während der Schwangerschaft: „mittelgute" und „schlechte" Kost. Wurde die Kost als „mittelgute" bezeichnet, bestand sie in der Regel aus 3 Mahlzeiten, hauptsächlich aus Fleisch, Fisch, Brot und Butter, $^1/_2$—1 l Milch täglich und Kohl, Karotten oder anderem Gemüse 2—3mal die Woche. Von Obstsorten wurden in der Regel jedenfalls Äpfel im Herbst und Apfelsinen im Winter und Frühjahr verabfolgt und Beeren während der Sommerzeit. Wurde die Kost als „schlecht" oder „unzureichend" bezeichnet, so bestand sie lediglich aus Fleisch, Fisch, Brot, Butter mit minimalen Milchmengen und war sozusagen ohne jegliches Gemüse oder Obst.

Zur chemischen Untersuchung wurde stets die Epiphyse gewählt und ferner ein Stück des Schaftes der 4. Rippe von genau derselben Länge und ein genau abgemessener Teil des Parietalknochens (2,5 mal 1 cm) 2 cm vor der kleinen Fontanelle, dicht an der Grenze der Sutura longitudinalis. Nachdem alle Weichteile entfernt waren, wurden die Knochenstücke etwa 1 Monat lang in 96proz. Alkohol aufbewahrt, 24 Stunden in Äther extrahiert, bis zu einem konstanten Gewicht eingetrocknet, verascht und der Kalk- und Phosphorgehalt, bei einzelnen Knochen auch das Mg, in der Asche bestimmt. Dies geschah nach einer Modifikation der Methode von *McCrudden* für Ca, nach *Briggs* Modifikation der *Bell Doisy*schen Methode für P und nach der Methode von Briggs für Mg. Für einen jeden einzelnen Knochen wurden 2 oder mehrere Kontrollanalysen vorgenommen. Der Variationsunterschied im Kalkgehalt der Asche hat nicht 0,3% überstiegen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Aschengehalt in den verschiedenen Knochen, die aus verschiedenen Körperteilen entnommen werden, ziemlich stark wechselt, ebenso wie in den verschiedenen Teilen eines und desselben Knochens. So findet man einen ganz anderen Aschengehalt in den Epiphysen der langen Röhrenknochen als im Schafte. Unseres Wissens aber ist die Zusammensetzung der Asche im Hinblick auf den Kalk- und Phosphorgehalt unter normalen Verhältnissen eine ziemlich konstante. Obwohl ich bei der Ausführung dieser Analysen nicht nur mit einem und demselben Knochen gearbeitet habe, sondern sogar mit entsprechenden Teilen desselben Knochens, so ist es doch die Zusammensetzung der Asche, und zwar der Kalk- und Phosphorgehalt derselben, welcher vorzugsweise bei der Diskussion der Tabellen berücksichtigt worden ist.

Tabelle 1. Durchschnittszahlen von Analysen des Parietalknochens.

	Anzahl von Kindern untersucht	% der Asche des Trocken-gewichts	% des Ca der Asche	% des P der Asche	% des Mg der Asche
Ausgetragene Kinder, geboren von Müttern mit mittelguter Kost in der Schwangerschaft	37	59,84	39,49	17,67	1,19
Ausgetragene Kinder, geboren von Müttern mit schlechter Kost in der Schwangerschaft	10	59,20	38,55	17,77	1,18
Frühgeborene Kinder, geboren von Müttern mit mittelguter Kost in der Schwangerschaft	28	57,52	37,96	17,33	0,88
Frühgeborene Kinder, geboren von Müttern mit schlechter Kost in der Schwangerschaft	15	55,14	37,18	17,01	0,90
Zwillinge	10	57,46	37,75	17,24	0,84

Tabelle 2. Durchschnittszahlen von Analysen der 4. Rippe.

	Anzahl von Kindern untersucht	% der Asche des Trocken-gewichts	% des Ca der Asche	% des P der Asche	% des Mg der Asche
Ausgetragene Kinder, geboren von Müttern mit mittelguter Kost in der Schwangerschaft	37	56,53	38,00	17,75	1,05
Ausgetragene Kinder, geboren von Müttern mit schlechter Kost in der Schwangerschaft	10	55,55	37,88	17,36	1,08
Frühgeborene Kinder, geboren von Müttern mit mittelguter Kost in der Schwangerschaft	27	55,71	37,01	17,07	0,87
Frühgeborene Kinder, geboren von Müttern mit schlechter Kost in der Schwangerschaft	15	53,91	36,48	16,96	0,89
Zwillinge	10	54,27	37,15	17,36	0,83

Berechnet man nun die Durchschnittswerte der verschiedenen Gruppen, so zeigen die Tab. 1 und 2, daß ein Unterschied zwischen sämtlichen ausgetragenen und sämtlichen frühgeborenen Kindern besteht, und zwar in der Weise, daß die letzteren einen niedrigeren Kalkprozent der Asche aufweisen als die ersteren. Aber auch innerhalb einer

jeden von diesen Gruppen macht sich ein Unterschied bemerkbar, nämlich ein niedriger Aschen- und Kalkprozent bei den Kindern von Müttern mit im Laufe der Schwangerschaft unzureichender Kost. Auf diese Weise kommt ein gleichmäßiger Abfall in der Tab. 1 und 2 der ersten Gruppen zustande, von den ausgetragenen Kindern der Mütter mit mittelguter Ernährung bis hinab zu der letzten Gruppe der frühgeborenen Kinder von Müttern mit schlechter Kost während der Schwangerschaft.

Die Zwillinge sind als besondere Gruppe angeführt. Innerhalb dieser Gruppe wurde keine Trennung vorgenommen, da es sich lediglich um 10 Fälle handelt. Der Durchschnitt der ganzen Zwillingsgruppe zeigt jedoch Zahlen, die in der Zusammensetzung des Knochensystems sich der ersten Gruppe von Frühgeburten nähern.

Da nun sozusagen alle Frühgeburten in der Zusammensetzung ihres Knochensystems von der der ausgetragenen Kinder abweichen, so würde es sich als ganz natürlich ergeben, eine Untersuchung darüber anzustellen, ob irgendeine Beziehung zwischen der Zusammensetzung des Knochens und dem Alter des Kindes in Fetuswochen bestände. Aus der Zusammenstellung der Tab. 3 scheint hervorzugehen, daß irgendeine Regelmäßigkeit im Aschen- und Kalkgehalt des Knochens je nach dem Alter des Kindes in Fetuswochen nicht bestehe. Man sieht, daß sowohl ein 30 als auch ein 36 Wochen alter Fetus einen höheren Kalkgehalt der Asche im Parietalbeine besitzt als ein 37 Wochen alter Fetus.

Tabelle 3. Analysen der Knochen von Frühgeburten, geordnet nach dem Alter des Kindes in Fetuswochen.

Parietalknochen.

Das Alter des Kindes in Fetuswochen	% der Asche im Trockengewicht	% des Ca der Asche	% des P der Asche	% des Mg der Asche
30	56,92	37,76	17,22	0,95
32	57,06	37,31	17,57	0,82
34	55,81	37,60	17,13	0,87
36	56,56	37,88	17,13	0,87
37	57,38	37,72	17,45	0,85
38	56,83	38,12	17,35	0,82

Es war auch ferner von Interesse zu beobachten, ob ein toxischer Zustand der Mutter während der Schwangerschaft die Zusammensetzung des Knochensystems beeinflußte. Eine diesbezügliche Zusammenstellung von Knochenanalysen ausgetragener Kinder von Müttern mit toxischen Zuständen während der Schwangerschaft zeigte eine Durchschnittsziffer von 39,36% Ca in der Asche, eine Ziffer, die den Durchschnittszahlen aus der ersten Gruppe ausgetragener Kinder in der Tab. 1 entspricht. Die Anzahl Fälle ist jedoch nicht groß genug,

um einen sicheren Schluß zu gewährleisten. Aus sämtlichen Tabellen geht hervor, daß der Phosphorgehalt überaus geringe Schwankungen in den verschiedenen Gruppen aufweist. Das Magnesium zeigt doch solche in derselben Richtung wie das Calcium.

Das Knochenmaterial der ersten 25 Sektionen ist auch histologisch im Verein mit Prof. Dr. med. *Häupl* untersucht worden. Es wurden von Prof. *Häupl* Variationen in den osteoiden Zonen der Knochentrabekel, in der Größe, Anzahl und Anordnung der Osteocyten und der Menge der verkalkten Intercellularsubstanz vorgefunden. Während die meisten Fälle eine osteoide Zone von 10 μ besitzen, war eine osteoide

Abb. 1. *Übersichtsbild:* Schnitt vom Parietalknochen eines 4 Wochen zu früh geborenen Zwillingskindes. Geburtsgewicht 1800 g. Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft mittelgut. Embryonal gebautes Knochenbälkchen. Reichtum an Osteocyten bei mangelhafter Entwicklung der Grundsubstanz auffällig.

Zone von über 20 μ im Parietalknochen von 5 Kindern vorhanden, von denen 2 Frühgeburten und 3 ausgetragene Kinder waren. Von den letzteren dreien stammen die zwei von Müttern mit unzureichender Kost in der Schwangerschaft, und die letzte Mutter hatte einen Hydramnion. Dichtgelagerte Osteocyten mit verhältnismäßig geringer Intercellularsubstanz wurde vorwiegend bei frühgeborenen Kindern vorgefunden (Abb. 1, 2, 3, 4). Diese hier beschriebenen Veränderungen liegen unseren Erfahrungen gemäß an der Grenze dessen, was wir als physiologisch aufzufassen gewöhnt sind. Da indessen diese Befunde zugleich mit chemischen Veränderungen im Skelet auftreten, so könnte man berechtigt dazu sein, sie als Ausdruck einer gewissen vorhandenen Osteopathie aufzufassen. Da nun das histologische Material demnächst in einer selbständigen Arbeit vorliegen wird, so soll an dieser Stelle von einer detaillierten Behandlung desselben abgesehen werden.

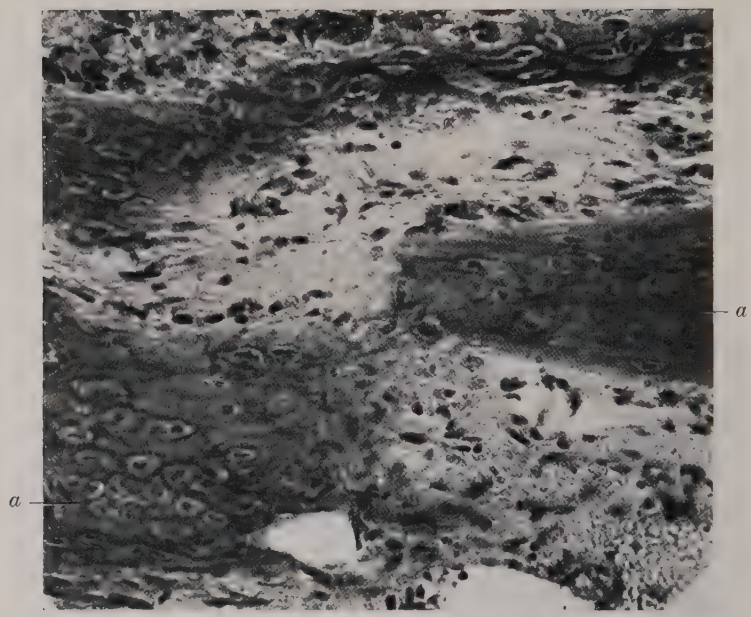


Abb. 2. *Detailbild:* Schnitt vom Parietalknochen eines 4 Wochen zu früh geborenen Zwillingskindes. Geburtsgewicht 1800 g. Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft mittelgut. Stärkere Vergrößerung zeigt noch deutlicher die Befunde im Übersichtsbild (Abb. 1). In einzelnen Lacunen liegen 2 Osteocyten. (*a*) Grundsubstanz mangelhaft im Verhältnis zur Zahl der Osteocyten, wodurch ein Bild entsteht, das an celluläre Osteoporose erinnert.

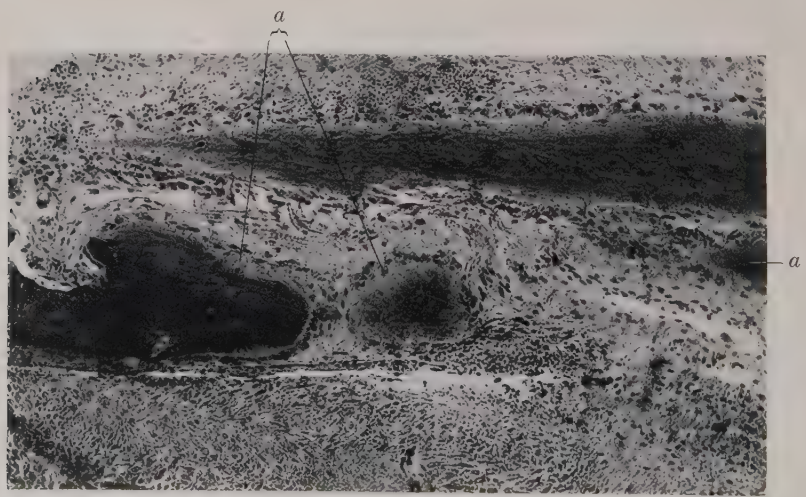


Abb. 3. *Übersichtsbild:* Schnitt vom Parietalknochen eines ausgetragenen Kindes. Geburtsgewicht 3110 g. Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft schlecht. Embryonal gebautes Knochenbälkchen. Kalklose Zone breiter als normal. (*a*) (20 μ).

Diskussion.

Die vorliegenden Analysen haben ergeben, daß das Knochensystem des neugeborenen Kindes keine konstante Zusammensetzung besitzt, sondern Variationen sowohl im Gesamtaschengehalt als auch im Kalkgehalt aufweist, teilweise je nachdem das Kind ausgetragen ist oder nicht, teilweise je nachdem die Mutter eine für den Verkalkungsprozeß günstige Nahrung während der Schwangerschaft erhalten hat oder nicht. Aus den Tabellen geht ferner hervor, daß der Kalkgehalt bedeutend mehr als der Phosphorgehalt der verschiedenen Knochen einer Variation obliegt.

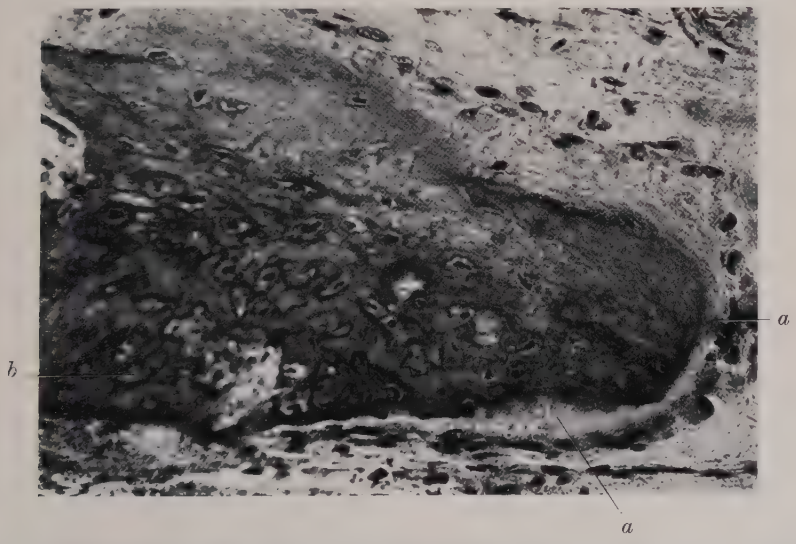


Abb. 4. *Detailbild:* Schnitt vom Parietalknochen eines ausgetragenen Kindes. Geburtsgewicht 3110 g. Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft schlecht. Zeigt etwas verbreiterte kalklose Zone (*a*) und verhältnismäßig viele Osteocyten. Zwei Osteocyten in einer Lacune (*b*).

Die exakte Zusammensetzung des Knochensystems war ja von jeher eine sehr umstrittene Frage. Ohne näher auf die verschiedenen Arbeiten hier einzugehen, will ich bloß hervorgehoben haben, daß die meisten Forscher dieses Gebietes mit den Schlußfolgerungen der Untersuchungen von *Roseberry*, *Hastings* und *Morse*[6] einig zu sein scheinen, und zwar daß der anorganische Teil des Knochens und Dentins ein krystallinisches Mineral von der Apatitgruppe darstellt und Calciumcarbonat enthält, ungefähr in der folgenden Formel:

$$CaCO_3\ n\ [Ca_3(PO_4)_2],$$

wobei n nicht kleiner ist als 2 und nicht größer als 3. Auch sind einige Forscher der Meinung, daß das Calcium außerdem an eine noch

unbekannte Substanz gebunden ist, weshalb sie von einem Calcium *X* sprechen. Da in den oben erwähnten Analysen das Calcium den am meisten wechselnden Bestandteil darstellt, so könnte ja die Annahme als ganz natürlich erscheinen, das Calcium sei entweder als Carbonat oder als X-gebundenes der am meisten wechselnde Anteil der Verbindung, während das Calcium in der Form des Tricalciumphosphates sich verhältnismäßig konstant verhält.

Welche praktische Bedeutung kommt nun diesen Untersuchungen zu? Erstens bezeugen sie, daß das Verhalten während der Schwangerschaft bestimmend für die Zusammensetzung des harten Gewebes des Körpers sein kann. Zweitens zeigen sie uns, daß Abweichungen von der Norm in der Zusammensetzung des Skeletes die größte Verbreitung bei denjenigen Kindern erfährt, die in ihrem ersten Lebensjahr die größte Neigung zu Erkrankungen im Knochensystem aufzuweisen pflegen, und zwar die Gruppe der Frühgeburten und der Zwillinge.

Diejenigen Leiden, an die wir in dieser Verbindung denken müssen und worauf die oben genannten Untersuchungen ein Licht zu werfen imstande waren, ist vor allen Dingen die frühe postnatale Kraniotabes, eine Hinterkopferweichung, die bereits beim Kinde in einem Alter von 1 Monat auftreten und bis zum 6. bis 7. Monate persistieren kann. Sie wurde früher als Ausdruck einer vorhandenen Rachitis aufgefaßt, während sie ja gegenwärtig von den meisten als ein osteoporotischer Zustand betrachtet wird (*Tisdal*[7], *Barenberg* und *Bloomberg*[8]), von anderer Seite wiederum (*Höyer*[9], *Jundell*[10]) als ein physiologischer Zustand.

Das zweite Hauptleiden im ersten Lebensjahr des Kindes ist ja die Rachitis, die häufig als das erste Symptom in der Gestalt der späten postnatalen Kraniotabes um das Alter von 6—7—8 Monaten auftritt, zu der die anderen so wohlbekannten charakteristischen Symptome hinzutreten, vorausgesetzt daß der ursächliche Nährschaden zu persistieren die Gelegenheit hat. Dieses Leiden verschwindet ja mehr und mehr, jedenfalls hier in Norwegen, so daß eine schwere Rachitis im ersten Lebensjahr des Kindes nur selten zur Beobachtung kommt.

Ganz anders verhält es sich mit dem erstgenannten Leiden. Hier scheinen die hygienischen Verhältnisse der letzten Jahre keine Veränderung in der Häufigkeit des Auftretens hervorgebracht zu haben. In dieser Verbindung muß ich betonen, daß die frühe supraoccipitale Kraniotabes in einem sehr großen Prozentsatz der Fälle bei Frühgeburten und Zwillingen vorkommt, *eben in denjenigen beiden Gruppen von Kindern, die infolge der vorher erwähnten Untersuchungen besonders stark zu Abweichungen von der Norm in der Zusammensetzung des Knochensystems bei der Geburt geneigt sind.* Gleichzeitig möchte ich auch noch daran

erinnern, daß die im Knochensystem gefundenen Veränderungen nicht als solche eines begrenzten lokalen Leidens wahrgenommen wurden, sondern sowohl in der Rippe als auch im Schädelknochen auftreten, und, was in den vorher genannten Untersuchungen nicht erwähnt ist, sich ganz besonders in den Kiefern histologisch kundgegeben haben. Wir sind daher berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß, wenn das Knochensystem in seiner Zusammensetzung abweichend ist, diese Abweichungen kein lokales Leiden, sondern einen generellen Prozeß darstellen, der chemisch und histologisch dem entspricht, was wir als höheren oder geringeren Grad einer Osteoporose zu bezeichnen gewöhnt sind.

Der nächste in Betracht kommende Punkt ist der Umstand, daß die frühe Kraniotabes vorwiegend an denjenigen Stellen aufzutreten pflegt, wo der Gehirndruck von innen und der Druck des Kissens von außen auf die Schädelknochen am stärksten ist. Die supraoccipitale Kraniotabes ist besonders deutlich bei Frühgeburten und Zwillingen, wenn das Wachstum des Kindes groß ist.

Werden diese Tatsachen im Zusammenhang betrachtet, so erhält man einen exogenen Faktor, den sowohl äußeren als auch inneren Druck auf einen Knochen, der in seiner Zusammensetzung von einem normal gebauten Knochen abweichend ist. Dies stellt den besonderen Faktor dar, der auf die Knochenzelle dergestalt einwirkt, daß eine Resorption von Knochensubstanz zustande kommt mit dem Resultat einer lokalen Knochenerweichung in der Form der frühen postnatalen Kraniotabes. Geht man nun von dieser Betrachtungsweise aus, so wird es klar, daß nicht alle Kinder diese frühe Kraniotabes bekommen, selbst wenn der gleiche Druck wirkt, wohl eben aus dem Grunde, weil das Knochensystem der meisten ausgetragenen Kinder von normalem Bau ist, und weil es die Mehrbeanspruchung, die dieser Druck für jede einzelne Zelle im Knochen ausmacht, wohl zu ertragen imstande ist: Es kann seine Funktion anscheinend, ungeachtet dieses Druckes, ausführen, so daß der normale Aschen- und Kalkgehalt beibehalten wird und die Resorptionsprozesse in ihrem Auftreten gehindert werden, mögen diese nun mittels perforierender Gefäße oder durch den Übergang von Osteoblastformen in Osteoclastformen mit einem Resorptionsvermögen gegenüber der sie umgebenden Kalksubstanz zur Wirkung gelangen.

Die ärztliche Erfahrung stützt auch diese Hypothese. Die Häufigkeit im Auftreten der frühen Kraniotabes wird von den verschiedenen Autoren äußerst verschieden angegeben. Die Angaben wechseln von 20—60%, so daß sie wohl ein ziemlich häufig vorkommender Zustand ist. Es ist jedoch schwierig, sich aus den verschiedenen Statistiken ein Bild von dem pränatalen Zustand des Kindes zu machen. Die

vorliegende Arbeit, in der dieser Faktor in Betracht gezogen wird, ist diejenige von *Jundell*. Hier aber finden wir lediglich Angaben über den Gebrauch von Lebertran bei den Müttern. Wir aber haben früher in zahlreichen Versuchen den Beweis dafür gebracht, daß eine alleinige Tranzufuhr nicht genügt, um eine positive Kalkbilanz in der Schwangerschaft herbeizuführen, wenn die Kalkmenge in der Nahrung eine geringe ist.

Im Herbst 1930 wurde auf unsere Anregung in einem Mutterheim in Oslo eine Regelung der Kost auf der Grundlage unserer früheren Stoffwechseluntersuchungen vorgenommen, unter Berücksichtigung der für eine so exzessive Wachstumsperiode, wie es die Schwangerschaft ist, als notwendig erachteten Forderungen. Nach Ablauf dieser Zeitperiode sind in diesem Mutterheim 126 Mütter mit Kindern unter Beobachtung gewesen. Unter diesen Kindern wurde eine frühe postnatale Kraniotabes in 12 Fällen beobachtet. Nach einer Übersicht dieser 12 Mütter zeigte es sich nun, daß nicht weniger als 8 von ihnen während oder nach der Geburt ihres Kindes zur Aufnahme gelangt waren. In sämtlichen Fällen waren die hygienischen Verhältnisse während der Schwangerschaft schlecht. Von den 4 Müttern, die vor der Geburt ihres Kindes aufgenommen wurden, haben 2 Frühgeburten bekommen mit einem Geburtsgewichte von 2230 resp. 2300 g. Von den zwei zurückgebliebenen Müttern, die beide ausgetragene Kinder geboren hatten, und die die letzte Zeit der Schwangerschaft im Mutterheim verbrachten, befand sich die eine bei der Aufnahme in einem sehr schlechten Allgemeinzustand, hatte in der Kindheit eine schwere Rachitis durchgemacht und litt an häufigem Erbrechen, sowohl vor als auch nach der Aufnahme ins Mutterheim. Die zweite Mutter hatte eben ihr 16. Jahr erreicht, als sie gravid wurde, und war unmittelbar vorher in einer sehr starken Wachstumsperiode begriffen. In sämtlichen 12 Fällen liegen die Verhältnisse bei der Mutter derartig, daß nach dem Vorhergesagten ein bei der Geburt der Kinder vorhandener osteoporotischer Prozeß leicht eine Erklärung finden kann, und daß sie zugleich den zur lokalen Knochenerweichung führenden Resorptionsprozeß bedingt haben können.

Die frühe Kraniotabes hätte wohl weniger Bedeutung für die Entwicklung des Kindes, abgesehen von der rein kosmetischen Seite hinsichtlich eines flachen Hinterkopfes beim Kinde. Für die Annahme, daß darunter die Gehirnfunktion irgendwie leiden sollte, liegt kein gültiger Grund vor. Und dieser Zustand hätte wohl auch nicht alle diese Erörterungen, die ihm zuteil geworden sind, verdient, weder im vorliegenden Artikel noch in den früheren Arbeiten über diesen Befund, hätte seine Anwesenheit aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in der Richtung eines *Allgemeinzustandes* im Knochensystem des Kindes

bedeutet. Diejenigen Knochen, die um dieses Alter des Kindes am stärksten einem Drucke ausgesetzt sind, sind mit Ausnahme des Hinterkopfes und des Parietalknochens die Kiefer. Hier stellt der anormale Saugakt beim künstlich ernährten Kinde den äußeren Druck dar, der eine Deformierung des Kieferknochens in der Form einer Spitzbogenstellung verursacht, die, falls der Reiz durch längere Zeit sich fortsetzt, dauernde Nachteile für das Kind zur Folge haben kann, und zwar in Gestalt der verschiedenen Kiefer- und Zahnstellungsanomalien, von denen wie Ärzte nur wenig Kenntnis haben, dagegen die Zahnärzte sehr wohl unterrichtet sind. Chemische Untersuchungen der Kiefer sind von uns nicht vorgenommen worden, da die zum Teil verkalkte Zahnanlage als störendes Element bei einer derartigen Bestimmung gewirkt hätte; aber mittels histologischer Untersuchungen sind die bereits erwähnten Zustände in weitaus mehr ausgeprägtem Grade in den Kiefern vorgefunden worden als in irgendeinem anderen bei der Geburt untersuchten Knochen. Eine Deformierung der Kiefer dieser Art durch Kompression des Kieferknochens ist von *Korkhaus*[11] bereits bei einem 37 Tage alten Kinde nachgewiesen worden. Aus seiner Beschreibung geht nichts über den sonstigen Zustand des Kindes hervor. Er stellt den Zustand als eine frühe Kompression eines rachitischen Kiefers dar. Aller Wahrscheinlichkeit nach aber ist es kein rachitischer Kiefer, mit dem er zu tun hatte, sondern ein von der Geburt her osteoporotischer Kiefer, der den Extradruck des Saugens mit dem Flaschensauger nicht erträgt.

Außer diesen beiden hier erwähnten Folgezuständen eines angeborenen osteoporotischen Zustandes, der *frühen* postnatalen Kraniotabes und den häufig auftretenden Kieferdeformierungen ist noch ein dritter Punkt zu berühren, der früher in der Literatur stark diskutiert worden ist: Welch eine Bedeutung kommt nun dieser frühen Knochenerweichung für die Entwicklung eines rachitischen Zustandes im späteren Leben des Kindes zu?

Ich möchte sogleich hervorheben, daß die meisten an der Diskussion teilnehmenden Autoren die postnatale Kraniotabes als eine lokale Erscheinung auffassen. Sie finden, daß die frühe postnatale Kraniotabes nichts mit der Rachitis zu tun habe (*Tisdall*, *Barenberg-Bloomberg*, *Höyer*, *Jundell*), und andere, dieser Ansicht entgegengesetzt, daß eine jede postnatale Kraniotabes rachitischer Natur ist (*Wieland*[12], *Hottinger*[13]. Einen Zwischenstandpunkt scheinen *Abels*[14] und *György*[15] einzunehmen, die von einer angeborenen oder erworbenen Minderwertigkeit des Knochengewebes oder des Stützgewebes im allgemeinen reden, das unter Einwirkung von äußeren rachitiserzeugenden Verhältnissen zu einem Auftreten von Rachitis disponiere: sie bringen auf diese Weise einen *prärachitischen Zustand* in die Diskussion.

Es muß sofort betont werden, daß die Verhältnisse, seitdem der Kampf auf diesem Gebiete am stärksten war, in Verbindung mit der Besserung der hygienischen Verhältnisse nicht eine so ganz geringe Veränderung durchgemacht haben, indem die Rachitis nicht mehr so häufig ist, und besonders die schweren Formen derselben jetzt immer seltener werden. Gleichzeitig muß auch wiederum hervorgehoben werden, daß die Rachitis im praktischen Leben kaum als ein wohlbegrenztes Krankheitsbild zu betrachten ist, sondern daß alle Übergänge vorhanden sein können, wie dies sich auch in unseren früheren experimentellen Versuchen mit Hunden gezeigt hat[1, 2, 3, 4], von rein osteoporotischen bis zu den deutlicheren rachitischen Zuständen. Wir wissen, daß die erweiterte osteoide Zone, die früher als das charakteristische histologische Bild einer Rachitis aufgefaßt wurde, in geringeren Graden bei rein osteoporotischen Zuständen vorkommen kann und erst, wenn das Fehlen des D-Vitamins sich besonders stark geltend macht, kommen die zum histologischen Bilde der Rachitis gehörenden stark erweiterten osteoiden Zonen und die deutlichen Epiphysenveränderungen zum Vorschein. Ich möchte nochmals daran erinnern, daß osteoide Zonen von über 20 μ bei einzelnen der hier untersuchten Neugeborenen beobachtet worden sind, ohne daß selbstredend bei ihnen eine Rachitis anzunehmen wäre. Diese Tatsache deutet indessen auf eine gewisse Osteopathie, ob sie nun von einem Nährschaden direkt oder von einem Nährschaden via innersekretorische Drüsen herrührt.

Eine Bezeichnung wie „prärachitischer Zustand" scheint nicht gut gewählt zu sein, da es zu Mißverständnissen führen möchte, indem vorausgesetzt werden müßte, die Rachitis sei ein notwendiger Folgezustand, was sie ja aber durchaus nicht ist. Das kommt ja auf die postnatalen Zustände des Kindes an. Richtiger wäre es, diese Erscheinungen vom rein chemischen und histologischen Standpunkte aus zu betrachten. Ein Knochen, der weniger Aschenbestandteile und Calcium enthält und dessen Zellenfunktion herabgesetzt ist, muß ja mit Leichtigkeit weit mehr geschädigt werden können, nicht allein durch einen äußeren oder inneren Druck, sondern auch durch einen postnatalen Nährschaden als ein durchweg normal gebauter Knochen mit dem richtigen Aschen- und Kalkgehalt. Ein derartiger postnataler Nährschaden geht in der Regel mit einem D-Vitamingehalt einher, da die um diesen Zeitpunkt gebrauchten Nahrungsmittel D-Vitamin-arm sind. Und so würde man mit der größten Natürlichkeit sagen können, daß ein osteoporotischer Zustand im Knochensystem, der den obenerwähnten Untersuchungen zufolge nicht selten angeboren sein kann, die Neigung zu einer Rachitisentwicklung vermehrt. Ob nun jedoch diese Neigung zum Vorschein kommen soll oder nicht, ist ganz und gar von dem Umstand abhängig, ob der postnatale Nährschaden überhaupt einsetzt. So

wie nun die Verhältnisse jedenfalls in den größeren Städten hierzulande mit den überaus guten hygienischen Zuständen im ersten Lebensjahr des Kindes liegen, gelangt diese Disposition glücklicherweise nicht sehr oft zur Entwicklung. Jedoch müssen wir eingedenk sein, daß die Kinderinfektionen mit ihrem vermehrten Verbrauch und ihrer verminderten Aufnahme von Nährstoffen sehr leicht einen Nährschaden mit sich führen können mit der Folge, daß eine derartige Disposition zum Ausdruck kommt, und eben dieses Verhalten wird ärztlich ziemlich oft beobachtet. Für eine solche angeborene Disposition sprechen auch die in der Literatur beschriebenen Beispiele von sehr frühzeitig auftretender Rachitis. So haben wir *Schmorls*[16] Fall mit den für die Rachitis charakteristischen histologischen Veränderungen bei einem 6 Wochen alten Kinde. *Dunham*[17] berichtet über einen klinisch deutlichen Fall von Rachitis bei einem ausgetragenen 34 Tage alten Kinde, und *Sandler*[18] hat vor kurzem einen Fall von einer vollentwickelten und sowohl klinisch als auch röntgenologisch bewiesenen Rachitis bei einem 5 Wochen alten brusternährten Kinde beschrieben.

In den beiden letzten Fällen liegen genaue Mitteilungen über die Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft vor, die bezüglich der verkalkungsfördernden Faktoren als schlecht zu bezeichnen ist. Diese frühen Fälle von Rachitis im Verein mit den beschriebenen angeborenen Fällen aus China und Amerika weisen darauf hin, welche Bedeutung die pränatale Periode für die Entwicklung dieses Leidens hat.

Zusammenfassung.

Die chemische Analyse des Scheitelknochens und der Rippe von 100 neugeborenen Kindern, 47 Ausgetragenen, 43 Frühgeburten und 10 Zwillingen, haben eine Senkung der Asche und des Calciumgehaltes der Asche bei einigen ausgetragenen Kindern ergeben, wenn die Kinder geboren wurden von Müttern mit einer während der Schwangerschaft höchst unzureichender Kost, sowie auch bei Zwillingen und bei allen Frühgeburten. Der niedrigste Aschen- und Kalkgehalt ist innerhalb der Gruppe von Frühgeburten gefunden worden, die von Müttern mit unzureichender Ernährung während der Schwangerschaft geboren wurden.

Histologische Studien des Parietalknochens, der Rippe und des Kiefers der ersten 25 Sektionen zeigten eine erweiterte osteoide Zone samt kleinen Osteocyten mit sparsamer Intercellularsubstanz hauptsächlich bei den Frühgeburten und bei Kindern von Müttern mit unzureichender Kost während der Schwangerschaft. Die Bedeutung dieser Befunde für die Entwicklung einer Osteoporose und Rachitis während des ersten Lebensjahres des Kindes wird diskutiert.

Für die Erlaubnis, das Material zu benutzen, sei den Herren Professor *Harbitz* und Professor *Sunde* mein ergebenster Dank ausgesprochen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Toverud, K. U.*, u. *G. Toverud*, Norsk. Mag. Laegevidensk. **1929**, 1245; **1930**. 53. — [2] *Toverud, K. U.*, u. *G. Toverud*, Norsk. Mag. Laegevidensk. **1931**, 677. — [3] *Toverud, K. U.*, u. *G. Toverud*, Norsk. Mag. Laegevidensk. **1933**, 18. — [4] *Toverud, K. U.*, u. *G. Toverud*, Acta paediatr. (Stockh.) **11**, Suppl. **2**. — [5] *Booher* u. *Hansmann*, J. of biol. Chem. **94**, 195 (1931). — [6] *Roseberry, Hastings* u. *Morse*, J. of biol. Chem. **90**, 395 (1931). — [7] *Tisdall*, Amer. J. Dis. Childr. **24**, 382 (1922). — [8] *Barenberg* u. *Bloomberg*, Amer. J. Dis. Childr. **28**, 716 (1924). — [9] *Höyer*, Acta paediatr. (Stockh.) **5** (1925). — [10] *Jundell*, Acta paediatr. (Stockh.) **12** (1931). — [11] *Korkhaus*, Fortschr. Zahnheilk. **1**, 171 (1925). — [12] *Wieland*, Jb. Kinderheilk. **1908**, 67; **1909**, 70. — [13] *Hottinger*, Über die Aufzucht frühgeborener Kinder im Basler Kinderhospital und deren Ergebnisse von 1922—1927. Berlin 1928. — [14] *Abels*, Z. Kinderheilk. **50**, 381 (1930). — [15] *György*, Erg. inn. Med. **36**. — [16] *Schmorl*, Erg. inn. Med. **4**, 403 (1909). — [17] *Dunham*, Amer. J. Dis. Childr. **26**, 155 (1923). — [18] *Sandler*, Lancet **1933** II, 757.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Prof. *E. Rominger*.)

Untersuchungen des mechanischen Verhaltens der Hautgewebe (Cutis + Subcutis) mit einer neuen Methode.

Von

Johannes Jochims.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Dezember 1933.*)

Der Arzt benutzt täglich am Krankenbett die Prüfung des mechanischen Verhaltens der Haut des Kranken. Er prüft durch Betastung die „Elastizität", „Festigkeit", „Spannung", „Turgor" usw. Er beurteilt die Haut als „saftig", „schwammig", „ödematös", „myxödematös", „welk" usw. und zieht daraus Schlüsse auf Allgemeinbefinden, Ernährungszustand, Alter, Kreislauf-, Nierentätigkeit u. dgl., beim Säugling besonders noch auf Art und Schwere der Ernährungsstörungen. Der Begriff „Haut" wird in diesem Zusammenhang zweckmäßig im weiteren Sinne gebraucht, also unter Einschluß der Tela subcutanea. So vielseitig die Krankheitszustände, an welche man in diesem Zusammenhang denkt, so vielseitig sind auch die qualitativ und quantitativ von der Norm abweichenden Tasteindrücke, die man bei einer derartigen Untersuchung der Haut des Patienten erhält. Jedoch wird man nur selten exakt angeben können, welche Faktoren im einzelnen Fall die gefühlsmäßig beobachteten Abweichungen von der Norm bewirkt haben.

Es sind schon eine Reihe von Verfahren ersonnen worden, um diese üblichen subjektiven Prüfungen durch objektive Meßverfahren zu ergänzen. Man verfolgt dabei das Ziel, über den Zustand der Haut in vivo am Krankenbett zu vergleichbaren und klar ausdrückbaren Bewertungen zu gelangen, dazu die Prüfung genauer und empfindlicher zu machen und schließlich möglichst auch etwas mehr über die jeweilige Ursache des abweichenden mechanischen Verhaltens dieser Gewebe aussagen zu können.

Bisher wurden hierzu hauptsächlich folgende Prinzipien verwendet: Bei dem Elastometer von *Schade* wird ein Metallstempel durch ein Gewicht gegen die Haut gedrückt; die Eindrücktiefe und ihre Ausgleichbarkeit werden nach bestimmter Zeit gemessen und ausgewertet. Ähnlich so arbeitet die Methode von *Berliner*. Bei den in verschiedener Form ausgeführten Federsklerometern (*Exner, Tandler, Mangold, Schulte*) wird der Widerstand der Haut gegen das Eindrücken eines Tasters, der unter Federdruck steht, bestimmt. *Külbs* läßt zur Prüfung des Gewebsturgors

durch einen Hohlzylinder eine Delle in die Haut eindrücken und ermittelt, in welcher Zeit sich die Delle wieder ausgleicht. Nah verwandt damit ist das Verfahren von *Inouye*, der die Erholungszeit der Haut nach einem bestimmten Druck zur Ermittlung der Hautelastizität benutzt. Bei den ballistischen Elastometern (*Gildemeister*, *Steinhausen*) wird durch einen anschlagenden Hammer von bestimmter Masse eine kurz dauernde Deformation gesetzt; daraus lassen sich die elastischen Konstanten berechnen.

Einen anderen Gesichtspunkt bringt die Methode von *Paffrath* und *Riecke*. Die Autoren fassen eine Hautfalte und messen deren Retraktionskraft. Mit dieser einen Größe allein kommt man jedoch zur Charakterisierung des mechanischen Zustandes der Hautgewebe nicht immer aus. Das wird schon daraus klar, daß die Autoren für zwei klinisch und auch im Zustand der Haut so verschiedene Krankheitszustände, wie die Dystrophie und die Toxikose des Säuglings, die charakteristischen Unterschiede mit ihrer Methode nicht erfassen können, sondern etwa die gleichen Abweichungen finden.

Zweifellos haben die bisherigen Methoden schon Wichtiges geleistet. Die mechanischen Verhältnisse der Hautgewebe sind aber so kompliziert, daß jede einzelne Methode immer nur einen Teil der vielseitigen Probleme erfaßt. Unter Berücksichtigung der klinischen Bedeutung dieser ganzen Fragen besteht daher das Bedürfnis, noch auf anderen experimentellen Wegen voranzukommen.

I. Die Methode.

Ich habe deshalb eine Versuchsmethode ausgearbeitet, welche die übliche klinische, subjektive Hautprüfung zum Vorbild nimmt und sie objektiv gestaltet. Folgende natürliche Tastbewegung wird nachgeahmt: Wenn man eine Hautfalte zwischen zwei flach, aber fest aufgelegten Fingern zusammenschiebt, so braucht man eine bestimmte Gesamtkraft, um die Hautfalte maximal zusammenzudrücken. Die Tendenz der Hautfalte, wieder zu verstreichen, äußert sich in einer anderen Kraft, der Retraktionskraft. In diesem Versuch sind drei meßbare Größen enthalten, die genannten zwei Kräfte sowie die Dicke der Hautfalte; es soll versucht werden, auf diesem Wege eine Charakterisierung der mechanischen Hautverhältnisse durchzuführen.

Der Hautwiderstandsmesser[1].

Das Instrument sieht folgendermaßen aus (s. Abb. 1): 2 flache, parallel liegende Füße (*F*) von rechteckiger Form (Länge 4 cm, Breite 1 cm), die mit Gummi überzogen sind, werden durch eine liegende Zange mit den

[1] Der Apparat wird hergestellt vom Feinmechaniker W. Schweder, Kiel, Schloßgarten.

Breitseiten zueinander hinbewegt. Die beiden kurzen Arme der Zange sind mit je einem Fuß durch eine senkrechte, leichtlaufende Achse verbunden. Durch diese Achsenverbindung wird erreicht, daß die kreisbogenförmige Bewegung der Zange fast reibungslos in eine Parallelbewegung der auf der Haut fixierten Füße übergeführt werden kann. Damit die Füße fest auf der Haut liegen, ist jeder von ihnen mit einem 50 g schweren Gewicht (*G*) belastet. Die langen Arme der Zange dienen als Handhabe und sind mit folgenden Vorrichtungen versehen: der eine dieser Arme (*A*) besteht aus einem Stück und trägt einen Zeiger, der frei über eine Skala gleitet und die Breite des Zwischenraumes zwischen den beiden Füßen angibt. Der andere Arm (*B*) der Zange ist bei *u* unterbrochen; sein der Zangenachse zugehöriger Abschnitt B_1 trägt ein Metallbrett, auf dem eine Wasserwaage (*W*) sowie folgende 2 Skalen angebracht sind: 1. Die oben erwähnte Millimeterskala, bei der ein Teilstrich = 1 mm ist; 2. die nach Gramm geeichte Kraftskala, deren Bereich von 0—300 g geht, wobei ein Teilstrich = 10 g ist. Dieser unterbrochene Teil B_1 der Zange ist mit dem anderen Ende (B_2) des Zangenarmes verbunden durch ein biegsames Zwischenstück (*Z*) und eine Stahlfeder (*St*). Drückt man den Teil B_2 nach einwärts, so wird dieser Druck auf den Fuß übertragen, und dieser erhält die Tendenz, sich gegen den anderen Fuß hin zu bewegen. Stößt diese Bewegung des Fußes auf einen Widerstand, so muß zu ihrer Ausführung eine bestimmte Kraft angewendet werden; diese erhält man durch eine Anspannung der Stahlfeder: bei dieser Anspannung biegt sich die Feder um einen bestimmten Betrag nach innen, dessen Größe an der Kraftskala abgelesen wird. Da die Apparatur selbst praktisch reibungslos arbeitet (die 3 einzigen Reibungspunkte des Instruments sind als leicht drehende Achsen ausgeführt), gibt die Spannung der Feder direkt die Größe der Kraft wieder, die sich der Zusammenbewegung der Füße entgegensetzt.

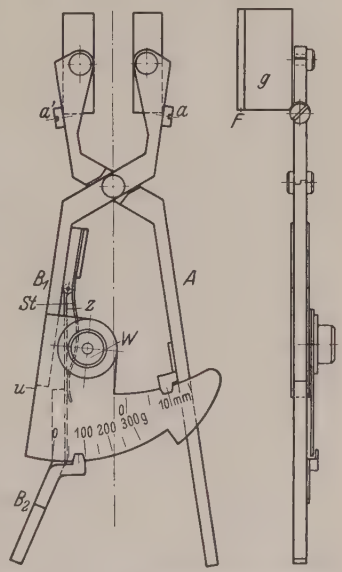


Abb. 1. Der Hautwiderstandsmesser. Ansicht von oben und von der Seite.

Der Meßvorgang.

Man spreizt die Zange maximal (die Füße sind dann 19 mm voneinander entfernt) und stellt die Füße parallel zueinander ein. Die Paralleleinstellung geschieht dadurch, daß man die beiden Füße drehend

an den Anschlag a bzw. a' heranbewegt. In dieser Stellung (Zange maximal geöffnet, Füße parallel zueinander stehend) werden die Füße in waagerechter Lage flach auf die Haut aufgesetzt. Die Reibung zwischen der Haut und den Füßen des Instruments ist so groß, daß die Füße die Hautpartie, auf der sie ruhen, bei der nun folgenden Einwärtsbewegung mitnehmen. Drückt man daher jetzt die Zange langsam zusammen, so schiebt sich zwischen den beiden Füßen eine Hautfalte zusammen. Die Hautfalte wird allmählich immer mehr zusammengepreßt, d. h. die Füße nähern sich immer mehr einander. Man verfolgt das an der Millimeterskala und erkennt hier deutlich den Augenblick, in welchem trotz Erhöhung der zusammenpressenden Federkraft die Falte nicht mehr dünner wird. Die in diesem Augenblick abgelesene Dicke D der Hautfalte wird festgestellt. Gleichzeitig wird an dem anderen Abschnitt des Skalenbretts die Federkraft abgelesen, die gerade nötig war, um die Haut bis zu dieser Faltendicke zusammenzudrücken. Die abgelesene Zahl gibt die Kraft in Gramm an und wird mit p_d ($d =$ Druck) bezeichnet. Läßt man nun die Federspannung langsam nach, so bleibt die Hautfalte zunächst in ihrer Höhe und Dicke unverändert bestehen, die Füße bewegen sich also zunächst nicht auseinander; erst wenn die Federspannung einen bestimmten Grenzwert, p_r ($r =$ Retraktion), unterschritten hat, weicht mit weiter nachlassender Federkraft die Hautfalte auseinander. In diesem Augenblick überwindet also die Retraktionskraft p_r der Haut eben die Federkraft. Zur Bestimmung von p_r wird also bei langsam nachlassendem Druck die Federspannung abgelesen, die in dem Augenblick herrscht, in welchem der Zeiger über der Millimeterskala gerade wieder auseinander zu weichen beginnt.

Bei dem ganzen Meßvorgang, der ungefähr $^1/_2$ Minute dauert, wird die Zange mit beiden Händen gefaßt; die Hand, welche den federnden Griff hält, führt die Bewegungen aus, während die andere Hand locker fixiert wird und nur den Griff in der richtigen Lage festhält.

Bei der Ausführung ist noch folgendes zu beachten: Die Apparatur muß waagerecht aufgesetzt werden, besonders in der Richtung rechts-links, da sonst die Schwerkraft die Kraftmessung einseitig beeinflußt. Das wird durch die Wasserwaage (W) kontrolliert.

Die Füße der Apparatur müssen während der Messung fest auf der Haut aufliegen; sie dürfen nicht kanten, vor allem nicht abgleiten, sonst würden die zur Falte zusammengeschobenen Hautflächen nicht einheitlich groß und nicht vergleichbar sein. Deshalb an den beiden Füßen die beschwerenden Gewichte (G), welche eine genügende Reibung zwischen Haut und Apparatur und damit ein Haften der Füße am ursprünglichen Platz der Hautoberfläche gewährleisten.

Die Größe der Gewichte ist zunächst für die Hautverhältnisse im Säuglings- und Kleinkindesalter ausprobiert. Bei größeren Kindern und

Erwachsenen, bei denen die Haut straffer gespannt ist, müssen die Belastungen nötigenfalls größer gewählt werden.

In besonderen Vorversuchen wurde festgestellt, daß die Größe der Gewichtsbelastung für die eigentliche Messung ohne Belang ist. Bei diesen Vorproben wurden Hautmessungen bei verschiedenen Kindern nacheinander (in wechselnder Reihenfolge) mit folgenden Belastungen ausgeführt: a) nur mit dem ursprünglichen Eigengewicht belastet, das ist auf jeden Fuß ein Druck von rund 60 g; b) mit zusätzlichen Gewichten so, daß der Druck auf jeden Fuß 115 g bzw. 170 g bzw. 225 g betrug. In allen Fällen war die Messung innerhalb dieser Grenzen völlig unabhängig von dem auf der Haut lastenden Gewicht, mit einer Ausnahme: bei straffer Haut war die unbelastete Apparatur zu leicht, sie faßte nicht, sondern glitt ab. Deshalb wurde als Zusatzgewicht ein solches von 50 g an jedem Fuß befestigt.

Als günstige Hautpartie für die Messung erwies sich die Bauchhaut zwischen Sternum und Nabel. Das hat den Vorteil, daß das Kind in seiner bequemen Rückenlage bleiben kann. Die Haut ist hier locker und bietet genügend Raum, um die Messung an einer benachbarten Hautpartie zu wiederholen. Es ist ja auf Grund der Untersuchungen von *Schade* damit zu rechnen, daß die Haut in pathologischen Fällen längere Zeit braucht, bis sie nach einer Formveränderung ihren ursprünglichen Zustand wieder erreicht hat.

Die Messungen werden am besten quer zur Körperachse gemacht. Falls der Bauch nicht ganz waagerecht liegt, wird das Becken des Kindes etwas erhöht gelagert. Normale Atembewegungen stören nicht, Schreien dagegen sehr.

Der mittlere Fehler der Einzelmessung betrug in den ungünstigsten Versuchsserien für $p_d \pm 12$ g, für $p_r \pm 16$ g, für $D \pm {}^1/_4$ mm, in den meisten Fällen ist er beträchtlich kleiner. — Zur Bestimmung des wahrscheinlichsten Wertes wird das arithmetische Mittel aus mindestens 5 Einzelmessungen genommen.

Die Methode ist nicht übermäßig empfindlich, aber sie zeigt Schwankungen innerhalb der physiologischen Grenzen noch an. Ihr Hauptwert liegt jedoch in der Erfassung pathologischer Veränderungen.

II. Untersuchungen an normalen Fällen.

Da es in der vorliegenden Arbeit vor allem auf den Vergleich gesunder und kranker Säuglinge ankommt, soll hier zunächst nur über das Verhalten der Haut in einem begrenzten Altersbereich berichtet werden. Es handelt sich um 11 gesunde Kinder im Alter zwischen 2 und 11 Monaten. In dieser Lebensspanne konnte ich bisher keine Altersunterschiede der Hautwiderstände beobachten, während in der ersten Lebenszeit bestimmte Abweichungen im Sinne niedrigerer Normalwerte bestehen.

Jedoch kann darüber erst später, wenn genügend Material beisammen ist, genauer berichtet werden.

Mißt man die Haut beim gleichen Kind an verschiedenen Tagen, so stimmen die Werte gut überein. Mißt man dagegen die Haut verschiedener Kinder, so ergeben sich naturgemäß größere Unterschiede. Auch bei der Palpation fühlt sich ja die Haut jedes gesunden Kindes verschieden an. Jedoch ergeben Palpation wie auch Messung bestimmte Grenzen, die den Bereich des Normalen einschließen. Tab. 1 gibt diese Grenzen an.

Tabelle 1. Normale Säuglinge.

p_d	p_r	$p_d - p_r$	D
185—230 g	80—110 g	95—125 g	$5^1/_2$—10 mm
Im Mittel: 205	98	106	

Unter diese Normalfälle wurden nur solche Kinder gerechnet, die einwandfrei gediehen und normal ernährt wurden. Daneben habe ich viele Kinder ausgemessen, die wegen Krankheit einige Wochen nicht recht zugenommen hatten. Ihre Haut hatte nicht die pralle Fülle der normalen Säuglingshaut; übereinstimmend damit ergeben die Messungen bei diesen Fällen, die man noch kaum als pathologisch, aber auch nicht als normal bezeichnen kann, niedrigere Hautwiderstände: für den Gesamtwiderstand p_d-Werte von 160—170 g, für die Retraktionskraft p_r 65—80 g. Auch die Werte für die Hautdicke liegen etwas tiefer, bei rund $4^1/_2$ mm. Die untere Grenze der Normalwerte dieser Altersgruppe muß man demnach für p_d bei rund 180 annehmen. Die obere Grenze ist bisher aus technischen Gründen nicht bestimmt, sie liegt wahrscheinlich höher als 230. Für p_r gilt Entsprechendes. Auf die Bedeutung dieser Zahlenwerte sowie der Differenz $p_d - p_r$ wird weiter unten eingegangen.

Bei unseren Normalkindern ist die Dicke der Hautfalte von Fall zu Fall recht verschieden, ohne daß ein Zusammenhang mit der Größe der p_d- und p_r-Werte zu erkennen wäre. Erst in bestimmten pathologischen Fällen wird die Hautfaltendicke bei der Beurteilung mehr Bedeutung erlangen.

Analyse der Messungen.

Zur Auswertung unserer Messungen müssen zunächst in aller Kürze die morphologischen Grundlagen des Systems „Hautfalte" und die wichtigsten biologischen, klinischen und physikalischen Definitionen kritisch erörtert werden. Schon morphologisch haben wir es mit einem vielseitig zusammengesetzten System zu tun. Wenn man eine Hautfalte zusammenschiebt, so besteht sie hauptsächlich aus folgenden Geweben: 1. Epidermis, 2. Corium mit seinen netzförmigen Bindegewebs-

bündeln, welchen elastische Fasern und glatte Muskelfasern beigemischt sind, und seinen feinen Blutgefäßen, 3. die Subcutis mit dem Fettgewebe, 4. die in zahllosen Hohlräumen verteilte Gewebsflüssigkeit und das Blut. Alle diese Teile werden sich bei einer mechanischen Beanspruchung je nach ihrer Eigenart besonders verhalten.

Überblicken wir diese Verhältnisse kurz an Hand der Ausführungen von *v. Frey* und *Rein:* Die kollagenen Faserbündel, die sich durch sehr hohen Dehnungswiderstand auszeichnen und sich durchflechten, verschieben sich bei jeder Deformation der Haut gleitend gegeneinander. Es handelt sich also bei diesem der Masse nach überwiegenden kollagenen Anteil der Lederhaut meistens nicht um eine Dehnung, sondern um Änderungen der Gitterwinkel, unter denen sich die Fasern kreuzen. Die Beschränkung der Deformation und die Rückführung in die Ausgangslage dürfte im wesentlichen dem Netz der elastischen Fasern zufallen, die einen viel geringeren Dehnungswiderstand entwickeln. Durch die eigentümliche Durchflechtung der beiden Arten von Bindegewebe gewinnt die Lederhaut doch als Ganzes betrachtet die Eigenschaft einer elastischen Platte; ihr Spannungsgleichgewicht wird durch jede von außen gesetzte Deformation in der Weise gestört, daß die am Eingangsort gesetzten Zug- und Druckspannungen sich nach der Tiefe wie nach den Seiten ausbreiten unter stetiger Verringerung des Störungsgrades (*v. Frey*). Dies Verhalten wird weiter gefördert durch die unter der Lederhaut gelegene Fettschicht, deren Stränge sie an der Unterlage befestigen. Bei Parallelverschiebungen zur Unterlage wirken die Fettläppchen wie Kugellager. Die Epidermis kann mechanisch als verhältnismäßig homogenes Häutchen angesehen werden; ihr Dehnungswiderstand ist zunächst gering und kaum verschieden von dem der Lederhaut, wächst aber mit zunehmender Beanspruchung rasch an.

Der Tastbefund, der die Gesamtheit dieser und noch anderer Einzelfunktionen umfaßt, entspricht demnach einem höchst komplizierten Vorgang. Befinden sich alle diese kolloiden Gewebsbestandteile im normalen Zustand, so bezeichnet man das mit *Schade* als Eukolloidität der Haut. Ist eins dieser Teile pathologisch verändert, so wird sich das in bestimmter, aber zunächst nur schwer übersehbarer Weise äußern.

Bei der Analyse der Tastversuche wird man versuchen, sie auf physikalische Eigenschaften zurückzuführen. Dabei muß man aber *Rössle* beipflichten, daß man auf ein so unübersichtliches biologisches Objekt nicht ohne weiteres die fest umrissenen Begriffe der Physik übertragen darf, sich jedenfalls der Grenzen ihrer Anwendbarkeit bewußt bleiben muß. Auf diese Arbeit von *Rössle* sei darum verwiesen, sowie auch auf die ausgezeichnete kritische Erörterung der allgemeinen physikalischen Grundlagen der Hautmechanik durch *Schmidt-La Baume.* Ich brauche deshalb nur die spezielle Anwendung der wichtigsten mecha-

nischen und biologischen Begriffe auf unsere Versuchsanordnung darzulegen.

Elastizität ist die Befähigung eines Körpers, eine aufgezwungene Formveränderung wieder zum Ausgleich zu bringen. Diese allgemeine physikalische Definition trifft für das mechanische Verhalten bestimmter Bauelemente der Haut zweifellos zu. Wenn *Rössle* für die Klinik und für die praktischen Messungen an die Stelle dieses klar umschriebenen physikalischen Ausdrucks lieber die ungezwungene Bezeichnung „elastischer Widerstand" setzen will, so ist das insofern berechtigt, als ja die Haut mechanisch kein einheitliches Material ist. Nur scheint mir *Rössle* diese Bezeichnung etwas zu unbestimmt zu fassen. Vielleicht ist es zweckmäßiger, auch im Hinblick auf die beschriebenen Versuche, folgende Unterscheidungen zu treffen.

Der mechanische Widerstand der Hautgewebe gegen Formveränderungen setzt sich zusammen aus den verschiedenartigen Widerständen der Bauelemente. *Ein Teil dieser Widerstände ist elastisch, ein Teil aber unelastisch.* Mit dem Ausdruck elastischer Widerstand wird also nicht der ganze mechanische Widerstand erfaßt, sondern nur dessen elastischer Anteil, und in Gegensatz gebracht zum unelastischen Widerstand. Der *elastische* Widerstand seinerseits besteht wieder aus einer Mehrzahl von Elastizitäten der verschiedenen Gewebe und Flüssigkeiten. Diese Elastizitäten können sich bei verschiedenartigen mechanischen Beanspruchungen in ungleicher Weise geltend machen; sie können auch bei krankhaften Veränderungen des einen oder anderen elastischen Elements verschiedenartige Abweichungen des summarischen elastischen Widerstandes bedingen.

Neben diesen inneren elastischen Widerständen spielt bei unserer Versuchsanordnung die Schwerkraft, die sich im Gewicht der über das übrige Hautniveau erhobenen Hautfalte äußert, nur eine geringe Rolle. Bei der Beurteilung und Messung der gegen deformierende Kräfte entfachten elastischen Widerstände der Haut muß jedoch ein weiterer, sehr wichtiger Gesichtspunkt berücksichtigt werden, nämlich, daß die Haut sich schon in ihrer normalen Lage in einem Zustande elastischer *Spannung* befindet.

Diese Spannung bekundet sich u. a. darin, daß bei jedem Schnitt die Wundränder klaffen. Die Haut ist also bei normalen Menschen ständig über ihre „natürliche Länge" gedehnt. Man versteht unter Spannungszustand den Zustand eines elastischen Körpers, in welchem seine Teilchen durch eine von außen wirkende Kraft aus ihrer ursprünglichen Lage gebracht sind und in dieselbe zurückkehren, sobald die Kraft aufhört zu wirken, und bezeichnet als Spannung die pro Querschnittflächeneinheit übertragene Kraft. Als Beispiel hierfür denkt man sich gewöhnlich einen elastischen Stab, der am oberen Ende festgeklemmt

ist und am unteren Ende mit einem Gewicht belastet wird. Bei der Anwendung dieser Begriffe auf die bei der Haut in vivo vorliegenden Bedingungen kann man folgendermaßen vorgehen: die Haut umschließt den Körper allseitig als Oberfläche, die elastische Beanspruchung betrifft also ein in sich geschlossenes System ohne Anfang und Ende. Daher mag zur Erläuterung seiner Eigenschaften statt eines Stabes besser eine elastische Kugel dienen, deren Oberfläche betrachtet werden soll. Die Oberfläche habe einen bestimmten Flächeninhalt q. Wird jetzt der Inhalt der Kugel vergrößert (z. B. Aufblasen eines Gummiballes), so wird auf die Oberfläche von innen her ein Druck ausgeübt, unter dessen Einfluß die Oberfläche eine gewisse elastische Ausdehnung erfahren wird. Dem Binnendruck wird durch die elastische Spannung der Oberfläche das Gleichgewicht gehalten. Dieser Zustand würde dem normalen Zustand der Haut entsprechen. Wird nunmehr der Inhalt der Kugel verkleinert, so wird sich die Oberfläche zunächst zusammenziehen, bis die elastischen Spannungen gelöst sind. Verkleinert sich der Inhalt der Kugel noch weiter, so wird die Oberfläche ungespannt und schlaff erscheinen und sich schließlich in grobe Falten legen. Das entspräche etwa dem Zustand der Haut bei rascher Abmagerung, z. B. bei der Dystrophie des Säuglings, bei der das „Hautkleid zu weit geworden ist". So kann der Spannungszustand der Haut unter pathologischen Bedingungen vergrößert und verkleinert sein.

Diese Überlegungen zeigen also 1. daß bei unseren Messungen der Ausgangspunkt, von dem aus die deformierenden Kräfte ansetzen, je nach dem einzelnen Fall verschieden sein kann; 2. daß die Ausgangsspannung grundsätzlich von 2 Faktoren abhängt: a) von den Eigenschaften der Haut im engeren Sinne, b) von der Ausfüllung des Hautkleides durch die umhüllten inneren Gewebe.

Einen Einfluß auf die Spannung der Haut hat auch der *Turgor*. Auf diesen biologischen Begriff, der sich zwar nicht so glatt in die physikalische Betrachtung eingliedern läßt, müssen wir kurz eingehen, da er von klinischer Seite für die Beurteilung der Haut oft gebraucht wird, und zwar teilweise in mißverständlicher Weise und abweichend von der ursprünglichen Definition. So benutzt z. B. *Ylppö* bei seinen mit dem *Schade*schen Elastometer ausgeführten Hautuntersuchungen den Ausdruck Turgor anscheinend einfach an Stelle von Elastizität. Auch in der Arbeit von *Paffrath* und *Riecke* findet sich diese Unsicherheit der Bezeichnungsweise. Die Autoren messen an der Hautfalte die Retraktionskraft, die sie selbst in erster Linie auf den elastischen Widerstand zurückführen, bezeichnen aber ihr Instrument als „Hautturgormesser".

Demgegenüber muß daran festgehalten werden, daß die Bezeichnung Turgor sonst für ein bestimmtes, vorwiegend osmotisches Membranphänomen gebraucht wurde, für eine Gewebsspannung, entstanden

durch die Einwirkung einer in einem Hohlraum eingeschlossenen Flüssigkeit auf die den Hohlraum umgebende Membran. Unter Turgor wird in der Pflanzenphysiologie die osmotisch bedingte Spannung der Zellhaut verstanden. Die dadurch auch dünnwandigen Zellen verliehene Straffheit oder „Turgescenz" ist für die Festigung des Pflanzenkörpers von hoher Bedeutung. Mit Turgor der Haut bezeichnet man dementsprechend die natürliche Gewebsdurchtränkung mit Blut oder Lymphe und den dadurch bedingten „strotzenden Zustand" dieser Gewebe. Nach *Landerer* beträgt dieser „Gewebsdruck" die Hälfte bis zwei Drittel des Capillardrucks; das Gleichgewicht zwischen beiden wird durch das Spiel der osmotischen, onkotischen und hydrostatischen Kräfte erhalten. Zur Messung des Turgors dienten dementsprechend früher vor allem Untersuchungen des Capillardrucks, indem man das Erblassen belasteter Hautteilchen feststellte. Nach den neueren Ermittlungen von *Schmidt-La Baume* ist übrigens die Bedeutung des Capillardrucks für die „Eukolloidität" der Haut relativ gering.

Beim Zusammenschieben und Wiederausgleichen der Hautfalte wird dieser Turgor zweifellos dennoch eine gewisse Rolle spielen, besonders in pathologischen Fällen. Er wird einen Teil der elastischen Widerstände ausmachen, darf aber keinesfalls mit den gesamten elastischen Widerständen identifiziert werden (man denke nur an die Wirkung der elastischen Fasern!). Im übrigen kann er bei unserer Methode vorläufig nicht gesondert bestimmt werden. Zu den elastischen Widerständen wäre ferner u. a. noch die Grenzflächenspannung der Gewebsflüssigkeiten zu zählen.

Die von den elastischen Widerständen abzutrennenden *unelastischen Widerstände* der Hautgewebe gegen Formveränderungen bestehen ebenfalls aus mehreren Komponenten. Vor allem sind es Reibungskräfte: die innere Reibung im einzelnen Gewebsteilchen bei der Formveränderung, die Reibung mehrerer gegeneinander verschobener Gewebsteilchen aneinander (z. B. das Gitterwerk der kollagenen Fasern), die Reibung der gesamten verschobenen Hautschicht an der Unterlage (man denke an die bei pathologischen Zuständen wechselnde Beschaffenheit der Fettschicht, die nach *v. Frey* hierbei als Kugellager wirkt); der Widerstand in den mit Flüssigkeit gefüllten Gewebsspalten und Blutcapillaren gegen eine Verschiebung der Flüssigkeiten; die unter pathologischen Bedingungen wechselnde innere Reibung dieser Flüssigkeiten selbst.

Ferner spielt in unsere Messungen die *Eigenhärte* der Haut mit hinein (das ist der Widerstand eines Körpers gegen das Eindringen eines anderen), und zwar nicht nur bei den verhornten Epidermiszellen, sondern auch beim Bindegewebe und Fett. Auch hierbei kann man einen elastischen von einem unelastischen Anteil unterscheiden.

Unter pathologischen Bedingungen beobachtet man eine *Plastizität* der Haut: hierbei handelt es sich um einen bildsamen Zustand, der sich dadurch auszeichnet, daß der betreffende Körper nicht fähig ist, eine einmal gesetzte Deformation wieder zum Ausgleich zu bringen. Ein solcher plastischer Zustand (z. B. Stehenbleiben der Hautfalte) kann in unserem komplizierten System aus verschiedenen Gründen eintreten: z. B. wenn die Spannung aus einem der oben beschriebenen 2 Gründe sehr klein ist, wenn die elastischen Kräfte gleich Null oder zu klein sind, um die Reibungskräfte und sonstigen unelastischen Widerstände, die sich dem elastischen Ausgleich der Formveränderung entgegensetzen, zu überwinden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen das Tempo der Flüssigkeitsbewegung bei der Verdrängung von Gewebssaft nach den Seiten sowie in die Lymph- und Blutgefäße und bei dem allmählichen Ersatz der verdrängten Flüssigkeit nach dem Schwinden des deformierenden Drucks. Dieser Flüssigkeitsausgleich wird je nach Beschaffenheit der Gewebslücken, Capillaren und Membranen und der Flüssigkeiten selbst schnell oder langsam sein. Die Beobachtung der Plastizität der Hautgewebe besagt also noch nichts Genaueres über deren innere Ursache: Vergleiche z. B. die plastische Eindrückbarkeit der Haut beim Ödem (siehe auch *Rössle*) mit dem plastischen Verhalten der Hautfalte bei der alimentären Toxikose des Säuglings und in mancher Hinsicht auch mit der Haut des dystrophierten Kindes. Im letzteren Falle könnte man von Pseudoplastizität sprechen.

Prüfen wir nunmehr unser Meßverfahren: was messen wir? An der Faltenbildung sind sämtliche Hautgewebe, einschließlich der Subcutis, beteiligt. Ein gewisses, allerdings anatomisch nicht genau definiertes Maß für die Mächtigkeit der beteiligten Schichten gibt uns die Dicke der zusammengedrückten Falte. Die bewegten Gewebsschichten sind also normalerweise mindestens 3—5 mm tief, unter Berücksichtigung der Pressung wahrscheinlich noch mehr. Wegen der waagerechten, parallel zur Oberfläche wirkenden Bewegungsrichtung der Messung ist eine sehr viel weitergehende Tiefenwirkung kaum anzunehmen. Der Zustand der tieferen Gewebe kann am Bauch allerdings insofern einigen Einfluß ausüben, als bei einem stark geblähten Bauch die Spannung der Haut zunimmt. In solchen Fällen, die sich aber leicht ausschalten lassen, wären die Messungen also nur mit Vorbehalt auswertbar. Wichtiger als die Tiefenwirkung ist die Fernwirkung der Messungen in der Oberfläche. Wenn man den Apparat in gespreiztem Zustand auf die Haut aufsetzt, so liegt im direkten Bereich des Apparats eine Hautfläche von $4 \times 3{,}9$ cm. Die Reichweite der Deformierung während des Zusammenschiebens ist aber sehr viel größer. Um sich eine Vorstellung von der Reichweite machen zu können, wurden parallel und senkrecht zur Richtung der zu bildenden Hautfalte gerade Linien auf die Haut

gezeichnet. Während des Zusammendrückens und Auseinanderschiebens der Falte wurde dann die Mitbewegung der Linien verfolgt. Es zeigte sich, daß parallel zur Längsachse der Falte die umgebende Haut gleichsinnig mitbewegt wird; das Ausmaß dieser Mitbewegung nimmt allmählich ab. Sie ist beiderseits von der Mittellinie etwa $5^1/_2$—6 cm weit zu verfolgen. Senkrecht zur Faltenbildung läßt sich bis zu 1 cm Entfernung vom Ende der Füße ein Wegdrücken der Haut beobachten, d. h. eine Auswärtsbuchtung der Geraden in der Nachbarschaft der zusammengeschobenen Falte. Die Mitbewegung der umgebenden Haut entspricht also qualitativ ungefähr folgendem Schema (s. Abb. 2).

An der Entwicklung der gemessenen Widerstände sind demnach nicht nur die innerhalb der zusammengeschobenen Falte befindlichen Hautpartien beteiligt, sondern mindestens ebensosehr die gesamte Umgebung, vor allem soweit sie in der Zugrichtung liegt. In dem zusammengeschobenen Hautbezirk findet zunächst eine Entspannung der elastischen Elemente statt, schließlich eine Zusammenpressung der gesamten erfaßten Gewebe. Dabei wird Blut und Gewebsflüssigkeit aus diesem Bezirk herausgedrückt werden. In der äußeren Umgebung der Falte wird in der Zugrichtung umgekehrt eine Dehnung der Formelemente bzw. eine Spannungszunahme erfolgen, die nach der Peripherie hin ausstrahlt. Auch in dem gedehnten Gebiet wird wahrscheinlich ein gewisses Herauspressen der flüssigen Bestandteile erfolgen.

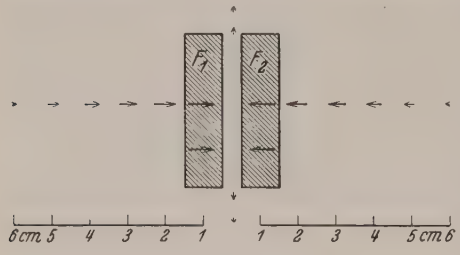


Abb. 2.

Die gesamten mechanischen Kräfte, die zu dieser Formveränderung nötig sind, müssen in unserer Messung vorkommen. Zur Erklärung der beiden Kräfte, die wir messen, gilt folgendes: Bei unserem Versuch, beim Zusammendrücken, wird Arbeit geleistet; ein Teil der Arbeit wird sich in Form von elastischer Energie in den Geweben wiederfinden; ein anderer Teil wird sich durch Reibung in Wärme umgewandelt haben. Der Teil, der nicht durch Reibung usw. verlorengegangen ist, kann sich wieder in eine andere Energieform umsetzen (elastischer Teil). Was wir messen, sind Kräfte; p_d ist die Kraft, die zur Leistung der gesamten Arbeit beim völligen Zusammendrücken der Hautfalte nötig ist. Sie entspricht den von der Haut gegen die Deformation geleisteten elastischen + unelastischen Widerständen. p_r dagegen ist die Kraft, die das Gleichgewicht nur der elastischen Energie hält, also die Retraktionskraft. p_r mißt also *nur* elastische Kräfte.

Eine dem Wert p_r entsprechende elastische Komponente muß natürlich auch in der Gesamtkraft p_d enthalten sein, denn nach dem *Hooke*schen Gesetz sind die elastischen Gegenkräfte den formändernden Kräften proportional (Actio-Reactio).

Wenn über diese elastischen Widerstände hinaus zum Zusammendrücken der Falte noch mehr Kraft nötig ist, so kann es sich hierbei nur um eine Arbeitsleistung gegen unelastische Widerstände handeln. Das sind vor allem die ganzen Reibungen der Gewebe und Flüssigkeiten (s. o.) und die Eigenhärte.

Demnach wäre die Differenz zwischen p_d und p_r in erster Annäherung der Wirkung der unelastischen Widerstände zuzuschreiben.

Von den Kräften, die man zum Zusammenschieben der Hautfalte beim normalen Säugling braucht, dient also rund die Hälfte zur Überwindung elastischer Widerstände. Eine etwas weitergehende Analyse soll an Hand der folgenden Fälle versucht werden.

III. Untersuchungen an pathologischen Fällen.

1. Dystrophie.

Zunächst einige Dystrophien mäßigen Grades: die Kinder sind deutlich untergewichtig, gedeihen aber auf Nahrungszulage; die Nahrungstoleranz ist kaum herabgesetzt. Das Fettpolster ist merklich reduziert, aber nicht völlig geschwunden. Die Haut ist schlaffer als normal, dünner, aber nicht dürr und nicht faltig. Als Beispiele seien angeführt:

Tabelle 2. Mäßige Dystrophie.

Name	Alter	Datum	Gewicht	p_d	p_r	$p_d - p_r$	D
W. B.	$2^1/_2$ Mon.	2. XII.	3250 g	130	40	90	3 mm
„ „	$2^1/_2$ „	9. XII.	3410 „	150	55	95	3 „
G. K.	7 „	9. XII.	6450 „	135	35	100	4 „

Die bei der Betastung fühlbare Verminderung des Fettpolsters kommt in der geringeren Faltendicke zum Ausdruck. p_d und p_r sind deutlich gegenüber der Norm erniedrigt, und zwar p_d etwas mehr als p_r, während die Differenz $p_d - p_r$ noch fast die gleiche wie bei normalen Kindern ist. Daraus kann man schließen, daß die unelastischen Widerstände nicht merklich vermindert sind; dagegen haben die elastischen Widerstände abgenommen. Da das Fettpolster und damit die Füllung des Hautkleides vermindert ist, so ist die Abnahme der elastischen Widerstände zum mindesten teilweise durch eine Verminderung der Hautspannung verursacht.

Viel tiefer gehende Veränderungen findet man bei den schweren Säuglingsdystrophien. Die Kinder sind sehr untergewichtig, die Nahrungstoleranz ist herabgesetzt. Das Fettpolster ist am Bauch gänzlich

geschwunden. Die Haut ist welk, dünn, fühlt sich trocken an. Folgende Beispiele seien zahlenmäßig angeführt:

Tabelle 3. Schwere Dystrophie.

Name	Alter	Datum	Gewicht	p_d	p_r	$p_d - p_r$	D
H.	3 Mon.	1. XII.	3850 g	90	25	65	$2^1/_2$ mm
N.	$2^1/_2$ „	1. XII.	3520 „	80	20	60	$2^1/_2$ „
„	3 „	11. XII.	3920 „	120	40	80	$2^1/_2$ „
W.	4 „	20. XI.	3380 „	90	30	60	$2^1/_2$ „
„	$4^1/_2$ „	11. XII.	3870 „	100	30	70	$2^1/_2$ „
„	6 „	26. I.	4880 „	130	45	85	$3^1/_2$ „

Die Dicke der Hautfalte ist noch geringer als bei der vorigen Gruppe. Das Fett ist völlig geschwunden. — Die p_d-Werte sind bis auf die Hälfte der Normalwerte gesunken, auch die p_r-Werte sind erstaunlich niedrig.

Dies letztere ist der Ausdruck dafür, daß bei solchen schwer dystrophen Kindern die aufgehobene Hautfalte stehenbleibt oder kaum völlig verstreicht. Das stimmt auch mit den Messungen von *Paffrath* und *Riecke* überein, die ein Absinken der Retraktionskraft bei Dystrophien beobachteten. Mit zunehmender Besserung des Ernährungszustandes streben alle Werte der Norm zu (s. Fall W.).

Im übrigen besagen diese Zahlen noch folgendes: Da p_r und auch p_d stark vermindert sind, werden die elastischen Widerstände der Haut klein sein. Das wird großenteils an der verminderten Spannung der zu weit gewordenen Haut liegen. Wieweit daneben auch die elastischen Fähigkeiten der Hautgewebe selbst gelitten haben, soll in besonderen Versuchen geklärt werden. p_d und p_r sind aber nicht im arithmetisch gleichen Maße erniedrigt, sondern ihre Differenz, die normalerweise mindestens 95 g beträgt, ist nur etwa 60 g groß. Es sind demnach auch die unelastischen Widerstände der Haut vermindert. Das beruht mindestens zum Teil darauf, daß die Haut auf ihrer Unterlage bei dystrophierten Kindern viel leichter gleitet als bei normalen; davon kann man sich auch ohne besondere Versuchsanordnung leicht überzeugen. Durch das Fehlen der subcutanen Fettschichten ist die Verbindung zwischen Haut und den tieferen Geweben gelockert.

2. Toxikose.

Ganz anders als bei der Dystrophie sind die Hautveränderungen bei der alimentären Toxikose des Säuglings. Wenn auch mein Versuchsmaterial bisher nur 4 Fälle umfaßt, so daß ein abschließendes Urteil über sämtliche bei dieser Krankheit meßbaren Hautveränderungen noch nicht möglich ist, so können doch die übereinstimmenden wesentlichen Merkmale an folgendem Beispiel schon erörtert werden.

Das 6 Wochen alte Kind G. St. kommt am 22. XI. 1933 mit den typischen Zeichen einer akuten alimentären Intoxikation zu uns: Fieber; sehr häufige dünne Stühle, große Atmung, Benommenheit; die abgehobene Hautfalte verstreicht nur ganz langsam und unvollständig. Der Ernährungszustand ist normal. Die Untersuchung der Haut wurde sofort vorgenommen (s. Tab. 4).

Tabelle 4. Toxikose.

Datum	Gewicht	p_d	p_r	$p_d - p_r$	D	Bemerkungen
22. XI.	4380 g	200	55	145	6 mm	Toxisch, Falte verstreicht sehr langsam
23. XI.	4770 „	200	70	130	$6^1/_2$ „	Entgiftet, Hautfalte verstreicht noch etwas langsam, starke Gewichtszunahme
24. XI.	4780 „	210	80	130	6 „	Fast normaler Palpationsbefund
27. XI.	4500 „	170	70	100	5 „	Haut etwas schlaff, Gewichtsabnahme!
1. XII.	4920 „	160	70	90	5 „	Haut etwas schlaff
8. XII.	5010 „	175	75	100	5 „	Haut fast normal

Sie ergibt: normale Dicke der Falte, normaler p_d-Wert, beträchtlich erniedrigte Retraktionskraft. Das entspricht der täglichen Erfahrung: Man braucht bei einer Toxikose (deren Ernährungszustand normal ist) etwa die normale Kraft, um die Hautfalte abzuheben; aber die Falte verstreicht nicht! Am nächsten Tage, als der toxische Zustand fast abgeklungen und reichlich Wasser eingelagert ist, nähert sich die Retraktionskraft schon der Norm, geht einen weiteren Tag später noch mehr aufwärts. Jetzt verstreicht auch die Falte in normaler Weise. Einige Tage später bekommen der Palpationsbefund und auch die Meßzahlen einen anderen Charakter: nun fühlt sich die Haut etwas schlaff an. Es hat sich auf Grund der notwendigen knappen Ernährung eine leichte Dystrophie entwickelt. Jetzt ist auch p_d erniedrigt, und die Zahlen entsprechen den auch sonst bei leichter Dystrophie erhaltenen. Diese Befunde werden noch deutlicher, wenn man die Differenz $p_d - p_r$ betrachtet: während des toxischen Zustands finden wir den auffallend hohen Wert 145, gegenüber einem Normalwert von durchschnittlich 106, maximal 125. Diese überhöhte Differenz verschwindet im Laufe einiger Tage mit dem Abklingen der toxischen Erscheinungen, und zwar dadurch, daß p_r bis fast zur Norm ansteigt, während p_d unverändert bleibt. Während der dann folgenden kurzen Dystrophieperiode geht diese Differenz dementsprechend eben unter die Normalwerte. Mit fortschreitender Reparation streben dann alle Zahlen der Norm zu, haben sie aber bei der letzten Messung, 16 Tage nach Krankheitsbeginn, noch nicht ganz wieder erreicht.

Auf Grund der oben benutzten Deutung unserer Messungen ist daraus zu folgern, daß bei der Toxikose die elastischen Widerstände beträchtlich herabgesetzt sind, während die unelastischen Widerstände wahrscheinlich sogar zugenommen haben Dieses Ergebnis bedarf aber noch weiterer Prüfungen, über die erst später berichtet werden soll. Übrigens kann man bei der Erklärung, weshalb die elastischen Widerstände vermindert sind, nicht — wie bei der Dystrophie geschehen — auf eine mangelhafte Ausfüllung des Hautkleides verweisen, da Fettpolster in genügender Menge vorhanden war. Hier müssen eingreifendere Veränderungen an den Hautgeweben selbst erfolgt sein.

Hinsichtlich der herabgesetzten Retraktionskraft stimmen also die Hautverhältnisse bei der Toxikose und bei der Dystrophie äußerlich überein. Jedoch zeigt unsere Analyse, daß der Grund dieser Verminderung der Retraktionskraft nicht der gleiche ist, vor allem findet sich aber ein völlig verschiedenes Verhalten des Gesamtwiderstandes, den man beim Abheben der Hautfalte zu überwinden hat. Bei der Dystrophie ist er gering, bei der Toxikose groß!

Ich habe mich bei den beschriebenen Untersuchungen der mechanischen Hautwiderstände des Säuglings zunächst auf eine vergleichende Auswertung der Messungen beschränkt, ohne die einzelne Zahl und ihre eigene Bedeutung zu erörtern; das kann erst später geschehen. Schon diese vergleichende Auswertung ermöglicht aber Unterscheidungen, die uns auch in der rein qualitativen Beurteilung und Charakterisierung des Tastbefundes in der täglichen Beobachtung am Krankenbett weiterbringen.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine neue Methode zur Untersuchung der mechanischen Widerstände der Hautgewebe mitgeteilt. Das Prinzip ist folgendes: Zwischen 2 flach aber fest auf die Haut gesetzten Platten wird eine Hautfalte zusammengeschoben. Dabei wird gemessen:

a) die Gesamtkraft, die nötig ist, um die Hautfalte vollständig zusammenzudrücken;

b) die Retraktionskraft der aus ihrer normalen Lage gebrachten Haut;

c) die Dicke der Hautfalte.

2. Die zur Erzeugung einer Hautfalte nötige Gesamtkraft ist bei gesunden Säuglingen rund doppelt so groß wie die Retraktionskraft. Es werden Normalwerte für die beiden Kräfte mitgeteilt.

3. Bei Säuglingsdystrophien sind Gesamtkraft und Retraktionskraft je nach Schwere des Falles beträchtlich erniedrigt. Auch die Differenz beider Kräfte ist vermindert.

Bei der Toxikose dagegen ist nur die Retraktionskraft vermindert, der Gesamtwiderstand bleibt aber groß.

4. Die Analyse der Messungen ergibt folgendes: Die Retraktionskraft ist ein Maß für die bei der Hautverschiebung auftretenden elastischen Widerstände. Die Gesamtkraft dagegen bezieht sich nicht nur auf diese elastischen Widerstände, sondern dazu noch auf die bei der Hautverschiebung entstehenden unelastischen Widerstände (Reibung usw.). Aus der Differenz beider Kräfte wird auf die Größe der unelastischen Widerstände geschlossen.

5. Die bei den pathologischen Fällen gefundenen Abweichungen von der Norm werden vergleichend ausgewertet und mit dem Tastbefund in Beziehung gesetzt.

Literaturverzeichnis.

Berliner, M., Z. Konstit.lehre **15**, 114 (1930). — *v. Frey* u. *Rein*, Jadassohns Handb. der Haut- u. Geschlechtskrankh. **1** (2), 1 (1929). — *Inouye, K.*, Ber. Physiol. **69**, 58 (1933). — *Külbs, F.*, Z. exper. Med. **88**, 350 (1933). — *Paffrath* u. *Riecke*, Z. Kinderheilk. **54**, 380 (1933). — *Riecke*, Z. Kinderheilk. **54**, 385 (1933). — *Rössle, R.*, Jkurse ärztl. Fortbildg **21** (1930). — *Schade, H.*, Münch. med. Wschr. **1926**, 2241. — *Schade, H.*, u. *Meyer*, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. **3**, A 2, 1373. — *Schmidt-La Baume, F.*, Arch. f. Dermat. **156**, 383 (1928). — *Ylppö, A.*, Acta paediatr. **11**, 420 (1930). — Wegen weiterer Literaturangaben sei verwiesen auf die Arbeiten von *v. Frey* u. *Rein*, *Rössle*, und *Schmidt-La Baume*.

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Lund. — Direktor: Prof. Dr. *Kj.-O. af Klercker*.)

Zur Kenntnis des periodischen Erbrechens im Kindesalter.

Von

Sture A. Siwe.

Mit 9 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Dezember 1933.*)

Erbrechen ist im Kindesalter ein Symptom bei den verschiedensten krankhaften Zuständen. Und eine Acidosis mit pathologisch gesteigerter Ausscheidung von Ketonkörpern im Harn tritt ebenfalls sehr oft auf, besonders in Verbindung mit Inanitionszuständen. Indessen gibt es ein gut abgegrenztes Krankheitsbild, bei welchem diese beiden Symptome vollständig dominieren. Nach *Marfan* hat dieser Zustand, der im ganzen recht selten ist, den bezeichnenden Namen Vomissements périodiques avec acétonæmie erhalten. Trotz einer besonders lebhaften Diskussion dieser Krankheit, nicht zum wenigsten während der letzten 10—15 Jahre, kann man nicht sagen, daß dieselbe vollständig aufgeklärt worden sei. Während auf der einen Seite *Bessau* ganz kürzlich den Standpunkt eingenommen hat, daß eine weitere Diskussion ziemlich unnötig sei: es handle sich ziemlich sicher um eine kombinierte Sympathicus-Parasympathicus-Reizung, können noch 1932 *Heymann* und *Salomonsen* geradezu über die Diagnose in den Fällen des letzteren streiten.

Da wir in der Kinderklinik in Lund in den Jahren 1929—1932 eine Reihe von Fällen gehabt haben, welche uns die Möglichkeit gaben, die Krankheit etwas eingehender zu studieren, und da die Untersuchungen und die Behandlung dieser Fälle Resultate ergeben haben, die von einem gewissen Werte für die Beleuchtung gewisser Fragen sind, welche bisher nur sporadisch und unvollständig in der Literatur behandelt worden sind, will ich hier eine kurze Darstellung derselben geben.

Die Krankengeschichten werden hier unten kurz wiedergegeben. In einem Falle (M. H.) maß ich dem Bilde so großes Interesse zu, daß ich die Krankengeschichte etwas detaillierter schilderte: sie weist Komplikationen auf, die meines Wissens früher nicht beschrieben worden sind, und sie veranschaulicht erstens, wie ernst das Krankheitsbild während eines Anfalls aussehen kann, und zweitens, wie die Krankheit durch Einwirkung auf verschiedene Organe zu ernsten Zuständen mit Lebensgefahr führen kann. Ich hebe dies nicht zum wenigsten deshalb hervor, weil die üblichen Auffassungen über die Ursache der Anfälle kaum einen tödlichen Ausgang erklärlich erscheinen lassen. Und doch ist ein solcher in mehreren Fällen bekannt.

Insgesamt sind 9 Fälle von uns beobachtet worden. Von diesen sind jedoch nur 7 vollständig untersucht worden, weshalb hier nur diese 7 Fälle wiedergegeben werden sollen:

Fall 1. 198/29. A. M., 9 Jahre, Knabe. Ein Bruder der Mutter hatte in seiner Jugend epileptiforme Anfälle. Patient ist das älteste von 3 Kindern. Geburt, Status post partum, Auffütterung und Entwicklung sind ohne Anmerkung. Mit Ausnahme von Morbilli 1928 hatte Patient keine Krankheit, bei der ein Arzt hinzugezogen worden war. Psyche des Patienten ist immer sehr labil gewesen. Die Schule macht ihm keine Schwierigkeiten. Ist nicht besonders streitsüchtig oder quengelig, gehört eher zu den „empfindsamen" Kindern. Patient ißt gern gemischte Speisen. Doch hat er einen auffallenden Widerwillen gegen Zucker und Süßigkeiten; sie haben einen „komischen Geschmack".

Schon als Säugling hatte Patient häufig Erbrechen, und diese Neigung zu Erbrechen hielt auch später an, ohne im Zusammenhang mit Mahlzeiten oder Gemütsbewegungen zu stehen. Seit 1925 änderten die Anfälle von Erbrechen den Charakter: sie wurden heftiger, hielten sehr lange an und traten in Intervallen auf, die im Anfang bis zu 2 Monaten betrugen, zuletzt nur 2 Wochen. Im allgemeinen treten die Anfälle jetzt am Nachmittag auf, wenn Patient draußen ist und spielt. Wird ziemlich plötzlich blaß, bekommt Kopfschmerzen und beginnt gleich darauf, sich heftig zu erbrechen. Zunächst erbricht er dann die Speisereste vom Mittagessen, darauf kommt nur gallenfarbiges, mit Schleim vermischtes Wasser. Wenn das Erbrechen etwa 1 Stunde angehalten hat, wird Patient apathisch und fällt meist in tiefen Schlaf. Der Anfall kann am folgenden Tage zurückkehren, doch ist dies nicht immer der Fall. Patient ist jedoch auffallend blaß und so müde, daß er nicht lange auf sein kann, sondern auch an diesem Tage zu Bett liegen muß. Am 3. Tage ist er vollständig wiederhergestellt.

Sowohl bei einer poliklinischen Untersuchung 1925 wie während des Krankenhausaufenthaltes 1929 fehlen physikalische Symptome von den inneren Organen vollständig. Der Knabe ist gut entwickelt, hat gesunde Farbe, ist munter und wirkt nicht besonders nervös. Nach dem Brechanfall (der 20 Stunden gedauert hat) ist er bei der Aufnahme blaß. Die Leber ist soeben zu palpieren, und die Bauchmuskulatur ist beim Palpieren empfindlich, weist jedoch keine Muskelspannung auf. Die Temperatur ist normal. Abführung o. B. Im Harn sowie im Atem Acetongeruch. Im übrigen nichts Pathologisches. Diastaseprobe im Harn 64 — also normal. Blutzucker bei der Aufnahme ist 0,06% nach 20 Stunden Erbrechen.

Der Anfall geht in derselben Weise vorüber wie zu Hause, und der Patient erhält kohlehydratreiche Kost. Ungefähr eine Woche nach der Aufnahme wird in provokatorischer Absicht eine starke Kohlehydrat- und Eiweißeinschränkung vorgenommen, indem Patient jetzt *Petrén*-Kost erhält (300—500 g 30proz. Sahne, beliebige Menge Speck, Butter, Weißkohl, Blumenkohl, Gurken, Kaffee oder Tee mit Saccharin). Schon nach 12 Stunden ist der Blutzucker, der normal bei nüchternem Magen 0,07—0,09 war, auf 0,05 gesunken. Am folgenden Morgen ist er 0,065, am Abend 0,10. Die Acetonausscheidung am 2. Tage ist 0,5 g. Am 3. Tage ist der Blutzucker 0,05. und der Patient beginnt schlapp zu werden und über Übelkeit zu klagen. Am Abend ist der Blutzucker 0,06. Die Ausscheidung von Acetonkörpern an diesem Tage ist 1,26 g. Erbricht sich im Laufe der Nacht ein paarmal, jedoch nicht besonders heftig. Am Morgen des 4. Tages ist der Blutzucker 0,05, und Patient erhält auf Grund des Unwohlseins normale Kost, wodurch der Blutzucker schnell auf normale Werte gesteigert wird und der Patient sich frisch fühlt. Der Versuch wird nach 10 Tagen kohlehydratreicher Kost während einer Periode von 5 Tagen wiederholt. Der Blutzucker sinkt auch diesmal nicht unter

0,05 (am 3. Tage), die Acetonkörperausscheidung ist maximal 0,6 g (am 3. Tage), und der Patient zeigt außer einer vorübergehenden Schlappheit am 2. und 4. Versuchstage keine Anzeichen von einer Beeinflussung des Allgemeinbefindens. Glucosebelastung mit 1 g per Kilogramm Körpergewicht ergibt eine normale Blutzuckerkurve (siehe Abb. 1).

Fall 2. 524/30. S. Th., 6 Jahre, Knabe. In der Familienanamnese nichts von Interesse. Patient ist das zweite von 2 Kindern. Mit der Zange entbundenes Brustkind mit normaler Entwicklung. Hat Masern und Keuchhusten gehabt. Patient ist immer unruhig und quengelig gewesen. Während der ersten Lebensjahre schlief er kaum eine Nacht durch. Ist auch mit dem Essen immer schwierig gewesen. Bekommt leicht Halsschmerzen und wird dann matt. Erbricht sich dabei zuweilen auch, jedoch nicht besonders viel oder heftig. Hat einen starken Widerwillen gegen gewisse Speisen, besonders gegen Eierspeisen, die sogar beim bloßen Anblick Erbrechen hervorrufen. Dagegen mag er sehr gern Sahne, Schokolade und Butter. Will keinen Zucker oder Süßigkeiten haben, trotzdem ihm oft welche angeboten werden. Grütze und Brei ißt er nicht.

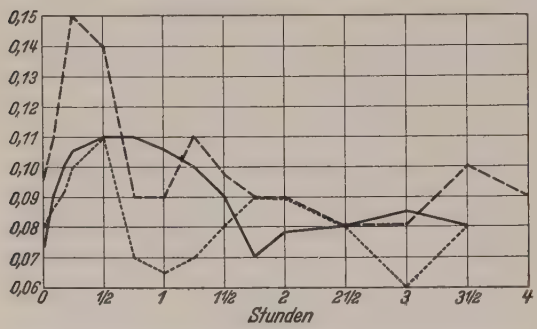


Abb. 1. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht. ——— A. M; ——— S. Th.; ----- M. H.

Während des letzten halben Jahres hatte Patient Beschwerden durch periodisch wiederkehrende, 3 bis 4 Tage anhaltende Anfälle von Erbrechen, die ungefähr einmal im Monat auftraten. Nach 5—6 Stunden Unlust und Teilnahmlosigkeit, die der Mutter auffallen, beginnt Patient sich unwohl zu fühlen und bekommt dann auf einmal heftiges Erbrechen, das mit einer Frequenz von 20 bis 30 Auswürfen per Tag anhält. Während dieser Zeit kann Patient nichts bei sich behalten, was ihm per os zugeführt wird. Nach dieser Zeit hört das Erbrechen beinahe plötzlich auf, Patient will Nahrung haben und kann sie bei sich behalten. Erhält im Laufe einiger Tage sein normales Aussehen und sein Gewicht, das während der Krankheitsperiode beträchtlich reduziert worden war, wieder.

Bei der Untersuchung findet man einen kräftig gebauten, wohlgenährten Knaben mit frischer Farbe. Wirkt etwas still und schüchtern. Wirkt klar und voll bei Sinnen, mit einer, soweit man beurteilen kann, ziemlich gut balancierten Psyche. Die physikalische Untersuchung ergibt nichts Objektives: Patient kommt während einer anfallsfreien Periode in die Klinik. — Am 24. XI. wird eine Glucosebelastung gemacht, deren Resultat aus Abb. 1 hervorgeht. Am 25. XI. wird ein Versuch unternommen, mit *Petrén*-Kost einen Anfall zu provozieren. Dem Patienten behagt diese nicht. Kurz nach dem Mittagessen beginnt er sich zu erbrechen und wird teilnahmlos. Beim Messen der Temperatur stellt man fest, daß diese 39,2° beträgt, weshalb der Versuch abgebrochen wird. Der Blutzucker war auf minimal 0,07 gesunken, bei einem Normalwert von ung. 0,08—0,10. Die *Gerhard*sche Reaktion ist im Harn schwach positiv, und die Acetonkörper betragen 0,135 g in der Tagesmenge Harn.

Nachdem das Fieber verschwunden und der Patient wieder frei von Symptomen war, wurde der Versuch wiederholt. Diesmal verzehrt Patient 5 Tage

lang ohne besonderen Widerwillen erhebliche Mengen Fett ohne andere Beilage als Gemüse. Der Blutzucker sinkt auf 0,06 und die Acetonkörperausscheidung steigt auf 0,85 g, aber der Patient ist die ganze Zeit über vollständig unberührt, sogar ohne die geringsten Anzeichen von Teilnahmlosigkeit (siehe Kurve 8). Der Versuch wird mit Subcutaninjektion von 1 mg Adrenalin abgeschlossen, wobei man Kurve 7 erhält.

Fall 3. 271/30, M. H., $3^1/_2$ Jahre, Mädchen. Die Mutter hat Kopfschmerzen von Migräneart. Geburt, Status post partum und Entwicklung ohne Anmerkung. Seit Herbst 1928 hatte Patientin Beschwerden durch anfallsweise auftretende Perioden unstillbaren Erbrechens, ohne Zusammenhang mit der Speiseaufnahme. Es sah auch nicht so aus, als ob Patientin bei diesen Anfällen Fieber gehabt hätte. Die Temperatur war jedoch bei mehreren Gelegenheiten laut Messungen subfebril. Gewöhnlich hat die Mutter Vorboten feststellen können: 3—5 Stunden vor Einsetzen des Erbrechens war Patientin besonders unruhig und unlustig, warf und wälzte sich umher, mochte nicht spielen und war nicht zu beruhigen. Weiter wirkte sie matt. Gleichzeitig klagte Patientin über Schmerzen im Bauch. Im allgemeinen war die Abführung einige Tage vorher etwas loser, eine eigentliche Diarrhöe hat die Mutter jedoch nicht feststellen können, außer bei einem Anfall im Juni 1929, wo Patientin dünne und frequente Entleerungen hatte. Sobald das Erbrechen begonnen hat, verschwinden die immer nur sehr leichten Schmerzen im Bauch und ebenso die losen Abführungen. Sie wird immer matter, faßt jedoch alles auf, was um sie herum geschieht, und sie antwortet klar auf Ansprechen.

Im Anfang kamen die Anfälle regelmäßig abends und dauerten 1—7 Tage nach der folgenden Übersicht. Die beiden letzten Male traten die Anfälle jedoch am Morgen auf. Anfall I: Herbst 1928, hielt mehrere Tage an, kein Blut in dem Ausgebrochenen. War sehr apathisch. Diagnose Intoxikation. — Anfall II: Februar 1929, dauerte 1 Woche, kein Blut in dem Ausgebrochenen. Diagnose Tbc. Meningitis. — Anfall III: 23. bis 24. VI. 1929, am 2. Tage Blutstreifen. Diagnose am 1. Tage Darmkatarrh, am 2. Neurose. — Anfall IV: 24. VII. 1929, kein Blut. Diagnose Neurose. — Anfall V: März 1930, Dauer 2 Tage, kein Blut. Diagnose Neurose. — Anfall VI: Ende April 1930, Dauer 2 Tage, kein Blut.

Die Patientin ist typisches einziges Kind. Ißt zwar nach Aussage der Mutter von allem etwas, aber es hat den Anschein, als ob die Mutter jede erdenkliche Rücksicht darauf nähme, was das Kind gern hat. Sie mochte niemals gern Zucker oder süße Speisen, dagegen ißt sie gern Butter und Sahne. Aß oft die reine Butter, was die Mutter gern sah, da das Kind „etwas dicker werden mußte".

Der letzte Anfall begann am 29. V., dauerte aber nur $^1/_2$ Tag, während dessen jedoch das Mädchen alles ausbrach, was man ihm bot. War am Abend sowie am 30. V. den ganzen Tag munter. Schlief in der Nacht zum 31. unruhig, weshalb die Mutter fürchtete, das Erbrechen würde wieder einsetzen. Am 31. morgens 6 Uhr begann das Erbrechen auch wieder, und die Patientin erbrach sich in einem fort bis 9 Uhr. Doch war sie nicht besonders mitgenommen, sondern sie wollte aufstehen und spielen. Sie mußte jedoch im Bett bleiben. Schlief gegen 13 Uhr ein und erwachte um 15 Uhr mit erneutem gewaltsamem Erbrechen. Gleichzeitig begannen Blutstreifen in dem Ausgebrochenen sichtbar zu werden. Wurde um 19 Uhr eingeliefert.

Der Status zeigt ein kleines blasses Mädchen mit zierlichem Körperbau. Sie wirkt matt und hat stark halonierte Augen; ruhige Atmung ohne toxischen Einschlag. Keine Cyanose oder Dyspnoe. Temperatur 37,9°. Puls 160—180 in der Minute. Hustet oder bricht Blut von dunkelroter Farbe, nicht luftschaumig, aus. Sobald man sie untersuchen will, beginnt sie zu schreien und im Bett um sich zu schlagen, wirft sich hin und her.

Lungen und Herz zeigen nichts Abnormes. Der Rachen ist mäßig gerötet mit etwas großen Tonsillen. Der Bauch ist überall weich und nicht empfindlich. Nur im Epigastrium hat es den Anschein, als ob Patientin Unbehagen bei der Palpation empfinde, doch ist keine sichere Muskelspannung festzustellen. — Das Erbrechen hält die ganze Nacht an, mit starker Untermischung von Blut und Schleim. Blutzucker um 7 Uhr am 1. VI. ergibt 0,08. Patientin schläft den größten Teil des Vormittags unruhig und erbricht sich dann und wann wie in der Nacht. Um 14 Uhr wird Traubenzucker mittels Tropfeneinlauf zugeführt, und gleichzeitig beginnt teelöffelweise Zuführung von Hafersuppe, Tee und Zucker per os. Um 21 Uhr neuer Traubenzuckereinlauf. Nach 17 Uhr kein weiteres Erbrechen.

Schläft die ganze Nacht ruhig. Wacht nur ein paarmal auf, um zu trinken. Bricht einen Teelöffel geronnenes Blut aus. Hat aber im übrigen nicht einmal Neigung zum Erbrechen. Erwacht am 2. VI. frisch und munter, will zu essen haben und macht den Eindruck, als ob nichts geschehen sei. Ißt mit sehr gutem Appetit. Erweist sich jetzt als typischer Neuropath: tyrannisch gegenüber der Mutter und quengelig: will weder das eine noch das andere — genau wie es die Mutter mit ihr gewöhnt ist. — Geht am 7. VI. gesund nach Hause.

Die *Abführung* zeigt am 2. VI. negativ Weber, dagegen positiv am 3., 5. und 6. VI. *Temperatur:* steigt am 1. VI. mittags auf 38,4° (Durstfieber?), ist dann aber höchstens 37,6°. *Blutzucker:* steigt nach der Zuckerzuführung am 2. VI. auf 0,15 bzw. 0,13, hält sich dann aber bei 0,08—0,10. *Harn:* Bei der Aufnahme klar, hellgelb mit starkem Acetongeruch. Heller und Almén negativ. Legal und Gerhard positiv. Im Sediment nichts Pathologisches. Ebenso am 1. VI. Am 2. VI. wird der *Harn makroskopisch blutgefärbt, dick und trübe.* Es sind Mengen von roten und weißen Blutkörperchen im Sediment, das außerdem voller Salze ist. Heller ist positiv. *Reststickstoffprobe ergibt den sicher zu hohen Wert von 47 mg%.* Am 3. VI. morgens dasselbe Sediment: es bildet eine etwa 2 cm dicke Schicht in einem Reagensgläschen mit Urin. Es ist jedoch kein Albumin vorhanden. — *Während des Restes des Tages läßt die Patientin kein Wasser. Gegen 19 Uhr klagt sie über heftige Schmerzen in der Symphysengegend. Beim Katheterisieren findet man keinen Inhalt in der Blase. Bei einer Spülung kommen mehrere hanfsamengroße Grießkörner zum Vorschein.* Eine Stunde später läßt die Patientin spontan Harn. — Am 4. und 5. VI. ist das Sediment geringer. Heller ist weiter negativ. Und am 6. VI. ist der Harn vollständig klar ohne irgendwelche pathologischen Bestandteile. Harnmengen: am 1. VI. 400 ccm mit 0,720 g Aceton, am 2. VI. 400 ccm mit 0,440 g Acetonkörpern, am 3. VI. 140 ccm mit 0,150 g Aceton, am 4. VI. 250 + ccm, keine Acetonkörper, am 5. VI. 300 + ccm, am 6. VI. 1070 ccm.

Die Patientin war bis zum 21. VI. vollständig frei von Symptomen, wo sie am Nachmittag quengelig und teilnahmlos zu werden begann. Schlief nachts unruhig und begann sich am Morgen des 22. VI. heftig zu erbrechen. Kam nun zur Klinik. Nach der Aufnahme zweimaliges heftiges Erbrechen. Wurde unmittelbar auf Tee mit reichlich Zucker und Hafersuppe gesetzt. Im Harn wurde nichts Pathologisches gefunden. Der Blutzucker war 0,09. Da der Allgemeinzustand der Patientin dieses Mal nicht stärker beeinflußt war, setzte man nicht sofort mit Traubenzuckereinlauf ein, sondern die Nahrung wurde per os zugeführt. Es wird Rhinitis festgestellt und die Temperatur mit 38—38,4° gemessen. Das Erbrechen hört auf, und die Patientin fühlt sich wohl. Der 22. und 23. VI. vergehen auf diese Weise. Weder subjektiv noch objektiv weist die Patientin irgendwelche Krankheitsanzeichen auf. Sie ist lebhaft und plaudert in einem fort, bittet um Zwieback zum Nachmittagstee. Nachts schläft sie jedoch ziemlich unruhig. Am 24. VI. erwacht Patientin um 7 Uhr früh mit gewaltsamem, sich immer wiederholendem Erbrechen wasserdünnen, schleimvermischten Mageninhaltes,

der zuletzt positive Benzidinreaktion ergibt. Alle Nahrungszufuhr per os wird sofort abgebrochen, und nach Ausspülung des Darmes wird ein Traubenzuckereinlauf gemacht. Das Erbrechen hört während des Einlaufes auf, und nach ein paar Stunden setzt sich Patientin selbst im Bett auf und bittet sogar selbst um Speise. Erhält Apfelkompott, Tee, Saft und Zwiebäcke. Nach einigen weiteren Stunden will sie aufstehen. Im Urin waren am Morgen 0,09% Acetonkörper vorhanden, sonst jedoch nichts Pathologisches. *Der Blutzucker war beim Einsetzen des Erbrechens 0,06.*

Die beiden folgenden Tage symptomfrei, weshalb am 27. eine Glucosebelastung ausgeführt wird. Patientin erhält 1 g Glucose per Kilogramm Körpergewicht in 10proz. Lösung per os. Die Kurve (Abb. 1) weist maximale Steigung von 0,08 nüchtern auf 0,11 nach $^3/_4$ Stunde auf. Sinkt darauf bis minimal 0,06. Am 30. VI. wird Patientin dann auf Fett, Gemüse und 2 Eier sowie außerdem 25 g Brot gesetzt. Sie ißt die neue Nahrung gern, da Butter und Sahne zu ihren Lieblingsspeisen gehören. Am Nachmittag beginnt Patientin unruhig und quengelig zu werden. Die Mutter erkennt die Anzeichen und sagt dies. Doch wird keine Änderung vorgenommen. Blutzucker am Abend 0,07. Schläft in der Nacht unruhig. Am Morgen des 1. VII. beginnt heftiges Erbrechen bei einem nüchternen Blutzucker von 0,06. Patientin erhält unmittelbar 30 g Traubenzucker durch Einlauf und ist danach gesund. Im Harn Spuren von Aceton in einer Menge von 0,04%. Im übrigen nichts Pathologisches. Rest des Tages gesund, ißt gut. Geht am 3. VII. gesund nach Hause.

Nach der Entlassung ging es der Patientin bis auf 2 Ausnahmen gut. Das eine Mal, im August, kam der Brechanfall so heftig, daß die Mutter keine Vorzeichen gemerkt hatte. Patientin erhielt da sofort einen Traubenzuckereinlauf, und die Symptome verschwanden. Der andere Anfall, im Oktober, kam gar nicht weiter als bis zu den wohlbekannten Prodromen, Unlust und Teilnahmlosigkeit. Er wurde mittels Traubenzuckereinlauf vor dem Ausbruch des Erbrechens coupiert.

Am 6. XII. macht Patientin eine Autofahrt. Bei der Rückkehr merkt die Mutter nichts. Das Mädchen schläft wie gewöhnlich ein, doch erwacht es gegen 1 Uhr nachts mit heftigem Erbrechen und starker Unruhe, wodurch es der Mutter unmöglich ist, einen Traubenzuckereinlauf zu applizieren. Sie schlummert vormittags ein und schläft den ganzen Nachmittag des 7. XII. weiter. Abends erwacht sie und hat wieder Erbrechen, schläft aber wieder ein. Am Morgen des 8. XII. wieder Erbrechen, weshalb die Mutter das Krankenhaus aufsucht. Status: Patientin ist blaß und sichtlich matt mit halonierten, eingefallenen Augen. Sie hat keine toxische Atmung. Ständiger Brechreiz. Bei der Untersuchung ist sie abwechselnd quengelig und apathisch. Hat keine Schmerzen. Der Puls ist schwach und schnell, doch gleichmäßig und gut gefüllt. Von den inneren Organen nichts Objektives nachzuweisen. Deutliche Rhinitis, ohne Temperatursteigerung. Deutlicher, doch nicht starker Acetongeruch im Atem.

Der Harn ist im Augenblick, wo er gelassen wird, klar, doch wird er unmittelbar darauf durch ausfallende Salze zu einer breiähnlichen Konsistenz getrübt. Riecht stark nach Aceton. Heller und Almén negativ. Im Sediment Massen von Salzen und eine mäßige Menge weißer Blutkörperchen. Vereinzelte rote. Keine Zylinder. Blutzucker 0,09. Patientin erhält sofort 1 mg Adrenalin subcutan, welches eine Steigerung der Blutzuckerkurve auf 0,22 verursacht (siehe Abb. 5). Nach der Adrenalinprobe ist Patientin bedeutend lebhafter, weshalb der beabsichtigte Traubenzuckereinlauf nicht gemacht wird. Statt dessen erhält Patientin auf ihren eigenen Wunsch Zwiebäcke und Tee, die sie bei sich behält. Am Nachmittag neue Zuführung von Traubenzucker, diesmal durch Einlauf, den sie 40 Minuten lang bei sich behält.

Patientin schläft in der Nacht ruhig. Ist am nächsten Morgen gesund und will aufstehen. Im Harn immer noch etwas Aceton, 0,012%, sonst aber nichts Pathologisches. Am nächsten Tage ist Patientin vollkommen wie sonst, ißt und bewegt sich wie gewöhnlich. — *Während des folgenden Jahres nur 3—4 Anfälle, alle leicht und schnell coupiert. 1932 und 1933 überhaupt keine Anfälle.*

Fall 4. 558/30, G. J., 3 Jahre, Mädchen. In der Familienanamnese nichts von Interesse. Patientin ist das erste von 2 Kindern und hat sich normal entwickelt.

Im Juli 1930 bekam Patientin nach einigen Stunden Prodromalsymptomen in Form von Unruhe und Teilnahmlosigkeit (nach Auffassung der Mutter in Verbindung mit einer leichten Erkältung mit Schnupfen ohne Fieber) einen heftigen Brechanfall, der 2 Tage lang dauerte. Sie wollte während dieser Zeit gern Wasser trinken, konnte jedoch nichts bei sich behalten. Das Erbrechen hörte plötzlich auf, und danach war Patientin vollkommen gesund, aß und trank wie gewöhnlich. Keine Schmerzen. — War dann bis zum 8. XII. gesund, wo sie morgens wieder in derselben Weise zu brechen begann. Sie hatte die beiden vorhergehenden Tage Husten gehabt, weshalb ihr die Mutter Butter in warmem Wasser gegeben hatte. Kam am 9. XII. nachmittags zur Klinik. Das Mädchen hat überhaupt immer gern fette Speisen gegessen, ißt gern Butter ohne Zulage und hat sich nie viel aus Süßigkeiten gemacht.

Status: Kleines, zartgliedriges Mädchen, ziemlich gut genährt. Blaß mit eingefallenen Augen. Hustet ab und zu. Wirkt mitgenommen und apathisch. Setzt man sie aufrecht im Bett, so kann sie kaum den Körper balancieren. Herz und Bauch ohne Befund. An den Lungen einzelne Rhonchi. Rachen nicht gerötet, Tonsillen groß, gespalten. Von der Rhinopharynx Schleim, ebenso wie an der hinteren Rachenwand. Am Angulus mand. bohnengroße Adeniten. Im Sediment keine pathologischen Bestandteile.

Während des Krankenhausaufenthaltes kein Erbrechen, mit Ausnahme eines leichten am 15. XII. Temperatur, Blutzucker, Acetonkörper und organische Säuren siehe Abb. 9. — Vom 14. bis 17. XII. wird in provokatorischer Absicht eine Belastung mit Kohlehydratkarenz vorgenommen: Patientin verzehrt 300 bis 400 g Sahne, 5—10 g Butter, 55—75 g Speck, 90—110 g Blumenkohl, 20 bis 30 g saure Preiselbeeren und beliebig viel Flüssigkeit. In dieser Zeit sinkt der Blutzucker auf minimal 0,06, und die Acetonkörperausscheidung steigt auf 0,476 g. Kein Erbrechen. Es tritt kein Unwohlsein, jedoch eine gewisse Mattigkeit ein. Siehe Kurve 9.

Fall 5. 1931, S. Å. E., $2^1/_2$ Jahre, Knabe. Einziges Kind. Geburt ohne Anmerkung. In der Familienanamnese und Umgebung nichts Bemerkenswertes. Ist frühentwickelt und ungewöhnlich munter, aber sehr eigensinnig. Schläft nachts ruhig. Vor einem Monat eine Periode heftigen Erbrechens nach etwa einem Tag schlechter Laune mit Quengelei und Teilnahmlosigkeit. Hielt 3 Tage lang an. Danach vollkommen gesund. Die Mutter kann sich nicht erinnern, daß Patient vor dem Anfall besonders fettreiche Kost erhalten habe. Patient hatte auch kein Fieber. Der Anfall begann plötzlich in der Nacht und hörte ebenso plötzlich auf. Wurde vom Arzt als akuter Bauchfall angesehen, und er schlug Überführung ins Krankenhaus vor, was die Eltern jedoch ablehnten.

Dann vollständig gesund bis vor 2 Tagen. Da trat wieder eine Periode mit Erbrechen ein, die noch anhält. Erbricht sich nach allem, auch nach Wasser. Wirkt recht mitgenommen. Atmet tief, unregelmäßig und stöhnend, ist blaß, abwechselnd quengelig und teilnahmlos, doch die ganze Zeit über vollständig klar. Keine Dyspnoe oder Cyanose. Temperatur 38,2°. Deutlicher Aceton-

geruch des Atems. Im Harn Eiweiß, Zylinder, rote und weiße Blutkörperchen. Außerdem Gerhard positiv. Blutzucker 0,11.

Lungen und Herz sowie Rachen o. B. Bauch weich und normal groß. Die Leber wird 2 Finger breit unterhalb des Arcus palpiert, und es hat den Anschein, als ob Patient bei der Palpation hier Schmerzen habe. Patient erhält 1 mg Adrenalin subcutan mit Folgen laut Abb. 5. Zuckerbelastungsprobe ergibt Resultat laut Abb. 2.

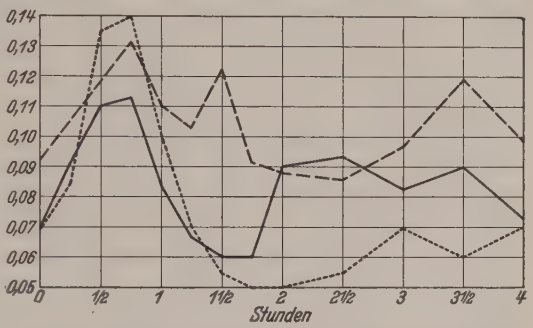


Abb. 2. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht. —— S. Å. E.; – – – L. H.; - - - - - S. O. N.

Fall 6. Pol./29, L. H., 7 Jahre. Erster Zwilling, 2 Monate zu früh geboren. In der Familienanamnese nichts von Interesse. Frühe Entwicklung ohne besondere Anmerkungen.

Patient hat lange an Pavor nocturnus gelitten. Ist sehr empfindlich gegenüber Zurechtweisungen und Widerständen, hat Schwierigkeit, sich zu konzentrieren. Ist immer ziemlich mager gewesen, weshalb er auf Anraten des Arztes zu Hause ziemlich stark fetthaltige Kost bekommen hat, die er jedoch auf Grund von Erbrechen nicht bei sich behalten konnte. Andererseits spricht die Mutter von selbst von Fällen, wo die *Brechanfälle im Anschluß an heftige Gemütsbewegungen, Erschrecken usw. auftraten.* Seit seinem 3. Lebensjahr hat Patient leicht Erbrechen bekommen. Dies ist in immer häufigeren Anfällen aufgetreten, und die Anfälle waren besonders heftig und anhaltend, zuweilen dauerten sie mehrere Tage. Während dieser Zeit verträgt Patient nicht einmal Wasser. Er wird schlapp und sehr blaß. Die Anfälle treten nach etwa $^1/_2$ Stunde Vorboten in Form von Unruhe, Übelbefinden, Brechreiz und Kopfschmerz auf. Seit der Knabe zur Schule geht, wo er ohne Schwierigkeit mitkommt, sind die Anfälle häufiger geworden, und er war gezwungen, deswegen häufig zu fehlen. Sie treten jedoch nicht nur während der Schulzeit, sondern auch in den Ferien auf.

Bei der Untersuchung findet man einen ziemlich mageren Knaben, 1,5 kg unter dem Standardgewicht für sein Alter und seine Länge. Er wirkt etwas unruhig und nervös in seinen Bewegungen, doch munter und gut orientiert. Die physikalische Untersuchung ist vollständig negativ. Durch Übereinkunft mit der Mutter kann zu Hause unter Kontrolle ein Provokationsversuch durchgeführt werden. Es zeigt sich dabei, daß der Knabe sich nach 12 Stunden regelmäßig — der Versuch wird 3mal wiederholt — in einem Zustand heftigen Erbrechens von genau demselben Typus wie dem acetonämischen befindet. Er ist gleichzeitig sehr blaß, mitgenommen und schlapp, und er zeigt starke Acetonkörperausscheidung im Harn (bis zu 0,1%). Dieser ist spärlich, und im Sediment finden sich sowohl Zylinder wie auch Massen von Salzen und weißen Blutkörperchen. Die Anfälle werden durch Zuckereinlauf abgebrochen.

Während 4 Jahren nach der Untersuchung hat der Knabe nur bei einer Gelegenheit Erbrechen von acetonämischem Typ gehabt. Dies war nach einer schriftlichen Arbeit in der Schule, als er Zucker mitzunehmen vergessen hatte, den er sonst anzuwenden pflegt, wenn er die Anzeichen merkt. Er hat in dieser Zeit sowohl die Masern sowie Varicellae und eine Nephritis gehabt, alle Krankheiten mit längeren oder kürzeren Fieberperioden und alle ohne komplizierendes Erbrechen.

Fall 7. 1930 Pol., M. E., $2^1/_2$ Jahre. In der Familienanamnese nichts von Interesse. Einziges Kind, normale Entwicklung.

Seit $^1/_2$ Jahr *Perioden von Mattigkeit, Magenbeschwerden ohne Erbrechen und ohne Schmerzen im Bauch, jedoch mit losen und schleimigen Abführungen, nicht blutuntermischt.* Die Perioden dauerten ein paar Tage. Während dieser Zeit ist Patient nicht dazu zu bringen, etwas zu essen, wird dann schnell wieder gesund, als ob nichts geschehen sei. Hat während dieser Perioden kein Fieber, Husten oder Schnupfen gehabt. Ist dann quengelig, dagegen nicht in der Zwischenzeit.

Vor 4 Tagen begann wieder eine solche Periode mit losen Entleerungen, bis zu 3 am Tage, Quengeligkeit, stark mitgenommenem Allgemeinzustand mit Teilnahmlosigkeit und Reizbarkeit. Diesmal auch Erbrechen. Was Patient auch in den Mund bekam, es wurde wieder ausgebrochen. Und auch wenn kein Versuch zu trinken gemacht wurde, erbrach Patient grüngelben Schleim. Die Mattigkeit steigerte sich in diesen Tagen zu Somnolenz. Kein Fieber.

Die Untersuchung zeigt ein kleines Mädchen, mäßig genährt, erheblich teilnahmlos. Atmung tief, unregelmäßig; Acetongeruch aus dem Munde. Im Urin kein Eiweiß, aber weiße Blutkörperchen und Zylinder in mäßiger Menge sowie spärlich rote Blutkörperchen. Gerhard stark positiv. Keine reduzierende Substanz. Bei der Untersuchung nicht besonders quengelig, sondern eher apathisch, liegt jedoch da und jammert leise. An den inneren Organen nichts Bemerkenswertes, außer daß die Leber 2 Finger breit unterhalb des Rippenbogens palpiert werden kann. Blutzucker 0,08.

Da die Diagnose bei dieser Gelegenheit nicht sicher gestellt werden konnte, wurde Patientin nicht auf Kohlehydratkost gesetzt, sondern es wurde den Eltern geraten, zu Beginn des nächsten Anfalls, wenn dieser eintreten sollte, zur Klinik zu kommen. Ungefähr 1 Monat später trat wieder ein Anfall ein und Patientin kam nach 18 Stunden Erbrechen zur Klinik (216/30), mit einem Blutzucker von 0,06 und in einem Zustand wie dem oben beschriebenen. Harnstatus wie oben. Nach dieser Periode war die Diagnose klar, und es wurden die gewöhnlichen Verhaltungsmaßregeln empfohlen. Seitdem hat Patientin 2 Anfälle von leichtem Typus gehabt, welche die Eltern laut Ordination selbst behandelt und schnell zum Verschwinden gebracht haben.

Ich habe im vorstehenden die Krankengeschichten besonders mit Rücksicht auf die Erfahrungen referiert, welche *Salomonsens* Untersuchung 1929 zum Ausdruck gebracht hat. Im großen und ganzen scheinen meine Fälle die Auffassung zu bestätigen, zu der *Salomonsen* gelangt ist, jedoch mit der Einschränkung, daß *es sicher Fälle gibt, wo man durch Kohlehydratkarenz typische Anfälle hervorrufen kann*, selbst wenn dies in den meisten Fällen nicht möglich ist. Die Fälle M. H. und L. H. sind Beispiele dafür. In den übrigen Fällen waren Unwohlsein und Erbrechen während der Versuchszeit von ganz anderer Natur als der typischen, und sie können nicht als Stütze für die Möglichkeit, Anfälle durch Diätveränderung hervorzurufen, angeführt werden. Die Krankengeschichten stützen weiter in den meisten Fällen die Auffassung *Salomonsens* u. a. betr. eines bedeutenden nervösen Momentes als Grundlage der Krankheit — selbst wenn man zugeben muß, daß trotz direkt darauf eingestellter Untersuchung die nervösen Züge in z. B. Fall 5 auffallend schwach sind und in Fall 4 nicht nachgewiesen werden

können. — Weiter ist zu beachten, daß die Familienanamnesen in unseren Fällen nur einmal Migräne aufweisen, im übrigen aber kein Anzeichen für die neuro-arthritische Diathese, die besonders von französischer Seite oft als prädisponierendes Moment in diesen Fällen angeführt wird.

Andererseits muß jedoch hervorgehoben werden, und dies geht aus *Salomonsens* Fällen nicht hervor, daß man *in mehreren unserer Fälle* — vielleicht weil wir immer danach gefragt haben — *eine gewisse Vorliebe für fettreiche Nahrungsmittel* feststellen konnte, was sonst im Kindesalter recht selten so ausgeprägt ist. In anderen Fällen haben weiter die Eltern gemerkt und spontan erzählen können, daß Patient keine fettreiche Kost verträgt, daß sie häufigere Anfälle hervorruft u. dgl. Um eine Zunahme der oft mageren Kinder zu bewirken, gab man ihnen Sahne, Butter usw., doch mußte man dies wieder aufgeben. Z. B. in Fall 6 und 3. Eine direkte Verbindung mit einem Anfall als auslösender Ursache habe ich jedoch in keinem Fall mit Sicherheit nachweisen können. Ich führe dies mit Rücksicht auf *Levine-Wilson-Rivkins* Untersuchungen (1926) an, welche zeigten, daß die Kinder mit acetonämischem Erbrechen „fat-burners" in erheblich höherem Grade seien, als Kinder im allgemeinen sind; bei den letzteren wird nämlich eine unvergleichlich viel größere Menge Kohlehydrate als Fett verbrannt, im Verhältnis zu den in der Nahrung enthaltenen Mengen der betreffenden Stoffe.

Schließlich möchte ich besonders Fall 7 betonen, wo wohl *die Diarrhöeperioden als Äquivalente für die späteren Brechperioden anzusehen sind.* Daß Diarrhöe neben Erbrechen im Krankheitsbilde auftreten kann, war schon bekannt und ist u. a. 1921 von *Marfan* hervorgehoben worden.

Gewisse Fragen sind in der recht reichhaltigen Literatur über diese Dinge bisher jedoch nur mangelhaft beleuchtet worden. Seit *Hilliger* (1914) ist von mehreren Seiten die Hypoglykämie als konstantes Phänomen betont worden. Dies findet sich auch in *Salomonsens* Definition wieder. Indessen sind erst ganz wenige Blutzuckerwerte, die während des Anfalls selbst bestimmt worden sind, publiziert worden. *Heymann* kann 1929 in einer Tabelle nicht mehr als 6 Angaben hierüber in der ganzen Literatur sammeln. In sämtlichen diesen Fällen bewegen sich die Werte bei 0,070—0,137 während des Anfalls, gegenüber 0,07—0,15 unter normalen Verhältnissen bei denselben Fällen. *Heymanns* eigener Fall hat sogar höheren Blutzucker während des Anfalls (0,085—0,102) als während der freien Zwischenperiode (0,07—0,08). *Salomonsen* führt, soweit ich sehen kann, keine solchen Werte an. Seine Untersuchungen behandeln die freie Zwischenzeit. *Ross* und *Josephs* dagegen haben den Wert 0,037 während eines spontanen Anfalls. Und *Marfan* schreibt in seiner Monographie 1921, daß sowohl niedrige wie normale und sogar erhöhte Blutzuckerwerte während des Anfalls angetroffen werden können.

ohne jedoch Zahlenangaben darüber zu machen. Und doch sollte die Hypoglykämie nach der üblichen Auffassung zu den Hauptsymptomen gehören und so konstant sein, daß sie sogar den Ausgangspunkt bei Diskussionen bezüglich der Ätiologie und Pathogenese gebildet hat. Es ist nun die Frage, in welchem Grade die Hypoglykämie ein Symptom bei periodischem Erbrechen ist. In der untenstehenden Tabelle sind die Blutzuckerwerte während der spontanen Anfälle, die zu beobachten ich Gelegenheit hatte, wiedergegeben.

Fall	Zeit nach Beginn des Anfalls						
	bis 12 Std.	bis 24 Std.	bis 36 Std.	bis 48 Std.	bis 60 Std.	bis 72 Std.	bis 84 Std.
M. H.	—	0,08	0,083	—	—	—	—
M. H.	0,09	—	—	—	—	—	—
M. H.	0,06	—	—	—	—	—	—
M. H.	—	—	—	—	0,09	—	—
G. J.	—	—	0,065	—	—	—	—
G. J.	—	—	—	—	—	—	0,065
G. J.	0,06	—	—	—	—	—	—
M. E.	—	0,05	—	—	—	—	0,08
S. A. E.	—	—	—	0,11	—	—	—
A. M.	—	0,06	—	—	—	—	—

Aus der Tabelle, in welche nur solche Fälle aufgenommen worden sind, die ich selbst beobachtet habe und wo das Erbrechen auch nach dem Anstellen der Blutzuckerprobe angehalten hat, geht hervor, daß das Niveau des Blutzuckers während des Erbrechungsanfalls wirklich wechseln kann, und zwar in ziemlich hohem Grade. Besonders beleuchtend sind dabei die 4 Bestimmungen bei dem schwersten sämtlicher beobachteter Fälle (M. H.). Nur bei einer Gelegenheit lag *möglicherweise* Hypoglykämie (0,06) vor. In den übrigen Perioden war der Blutzucker normal, trotzdem das Erbrechen anhielt — und vor allem, trotzdem alle Nahrungszufuhr kürzere oder längere Zeit abgeschnitten gewesen war.

Andererseits können niedrige Blutzuckerwerte beinahe während jeder beliebigen Phase des Anfalls vorkommen. Diese niedrigen Werte sind weniger verwunderlich, wenn der Anfall mit folgender Inanition länger als etwa 8 Stunden gedauert hat. Im Gegensatz zu dem Verhältnis bei Erwachsenen sinkt ja der Blutzucker auch bei gesunden Kindern bei Fasten und erreicht gewöhnlich nach 12—48 Stunden ein Minimum. Danach hält sich der Blutzucker auf einem niedrigen Niveau, um dann, wenn man den Versuch fortsetzt, anzusteigen, selbst wenn keine Nahrung zugeführt wird (*Shaw* und *Moriarty*). Im allgemeinen beginnt diese Erhöhung des Blutzuckerniveaus am 3. bis 7. Tage, verschieden bei verschiedenen Individuen. Man dürfte sich deshalb vielleicht eher darüber

wundern, daß der Wert nach $3^1/_2$ Tagen Erbrechen mit Inanition bei G. J. immer noch so niedrig ist wie 0,065.

Wenn Hypoglykämie in das Krankheitsbild eingehen müßte, so müßte dieses vor allem zu Beginn der Anfälle niedrige Werte zeigen. — Nach 12 Stunden Erbrechen können entsprechende Werte einfach auf das Konto der Inanition gesetzt werden. — *Ross* und *Josephs* haben, wie eben erwähnt wurde, einen Fall mit einem Blutzuckerwert von 0,037, einige Stunden nach Beginn des Erbrechens. Selbst habe ich während der ersten 12 Stunden Werte von 0,06—0,09 gemessen. Und *der Wert 0,06 wurde beide Male bei Fällen gefunden, wo das Erbrechen am Morgen einsetzte, ehe noch Nahrung aufgenommen worden war, d. h. es sind nüchterne Werte*, und es sind etwa 12 Stunden seit der letzten Mahlzeit vergangen. Es entsteht deshalb die Frage, wie sich der Blutzucker bei nüchternem Magen bei diesen Patienten während der freien Zwischenperioden verhält, und weiter, wie es sich mit dem nüchternen Blutzucker bei diesen und normalen Kindern unter verschiedenen Diätverhältnissen verhält. Um eine Auffassung hierüber zu bekommen, habe ich mit unserer Blutzuckermethode (*Bang*) etwa 150 Kinder verschiedenen Alters untersucht, wobei die Blutzuckerkurve bei ihnen und den Kindern mit Erbrechen nach Glucosebelastung und bei letzteren auch bei kohlehydratarmer Diät studiert wurde.

A. M. zeigt bei Normalkost mit nüchternem Magen Blutzuckerwerte von zwischen 0,07 und 0,09, während er bei starker Kohlehydrateinschränkung (*Petrén*-Kost) nicht mehr als 0,065 bzw. 0,06 am 2. bzw. 3. Tage der Versuchsperiode hat. S. Th. zeigt (s. Kurve 8) während der freien Zwischenzeit einen nüchternen Blutzuckerwert von 0,08—0,10 und bei *Petrén*-Kost minimal 0,06 am 3. und 5. Tage. G. J. hat gewöhnlich zwischen 0,08 und 0,09 oder höher bei kohlehydratreicher Kost, sinkt aber bei *Petrén*-Kost auf 0,06 am 2. Tage und bei einem späteren Versuch auf 0,05 am 5. Versuchstage. S. A. E. hat in der freien Zwischenzeit (kohlehydratreiche Kost) nüchterne Blutzuckerwerte von 0,07 bis 0,09 und L. H. hat unter denselben Verhältnissen 0,082—0,10. — Kinder verschiedenen Alters, wegen Krankheiten verschiedener Art ohne Erbrechen behandelt, alle bei normaler Kost und ohne Fieber, haben im allgemeinen nach 8—12 Stunden Fasten einen Blutzuckerwert über oder bei 0,08. Aber in nicht weniger als 18 von 150 Fällen war der Wert niedriger, und in einigen Fällen war er so niedrig wie 0,06, ohne daß sonst Anzeichen von Stoffwechselstörungen vorgelegen hätten, und ohne daß das Kind subjektive Beschwerden gehabt hätte. Ich kann also bei meinem Material von Kindern mit periodischem Erbrechen keine „Hypoglykämie" von der Art oder dem Grade konstatieren, daß man nicht bei anderen Kindern — ohne Spur von Erbrechen oder Stoffwechselstörung — in nüchternen Werten derselben begegnen könnte.

Indessen kann man sich ja denken, daß diese Kinder besonders empfindlich für Blutzuckersenkung sind: wenn ich durch Kohlehydratkarenz den Blutzucker heruntertreibe, so sinkt dieser schneller oder zu niedrigeren Werten als bei normalen Kindern. Da *Salomonsens* Abhandlung auch dieses Thema berührt, kann ich mich damit begnügen, in Kürze eigene Versuche so zu referieren, daß dies nicht der Fall ist: *Diese Kinder mit periodischem Erbrechen weisen bei Kohlehydratkarenz keine niedrigeren Werte auf als normale, und ihr Blutzucker sinkt auch nicht schneller.* Ich kann bei solchen Versuchen zu so niedrigen Werten kommen wie 0,05 (bei G. J. am 5. Tage) und komme im allgemeinen auf 0,06 herunter. Dies führt jedoch nicht immer Erbrechen von dem unstillbaren Typus mit sich. Es kommen zuweilen eine gewisse Schlappheit, ein gewisses Unwohlsein, vereinzeltes Erbrechen vor. Aber dieselben Symptome erhalte ich auch bei den Normalfällen mit entsprechend niedrigen Blutzuckerwerten. Nur in 2 Fällen sind Anfälle von unstillbarem Erbrechen bei Patienten mit periodischem Erbrechen bei Kohlehydratkarenz aufgetreten.

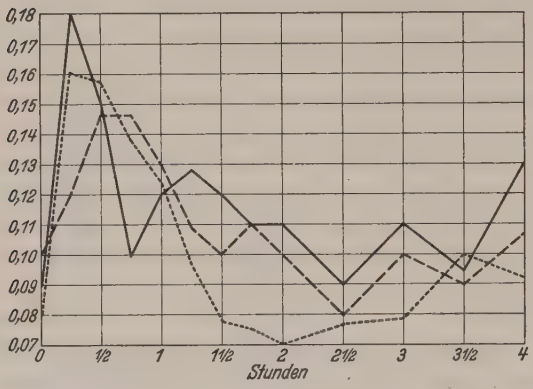


Abb. 3. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht. —— G. J., 12. XII. 1930; – – – G. J., 22. XII. 1930; - - - - - G. J., 26. III. 1932.

Die Verbrennung der Kohlehydrate ist bei diesen Kindern nicht, wie in der Literatur ebenfalls behauptet wird, besonders schnell. Ich kann die Verhältnisse durch Glucosebelastungen studieren. — Bekanntlich steigt bei solchen der Blutzucker ziemlich schnell, um darauf auf den Ausgangswert oder sogar unter denselben zu sinken. In Abb. 1—3 werden die Resultate einiger solcher Belastungsproben während einer freien Zwischenzeit wiedergegeben. Bei einigen dieser Kurven (siehe Abb. 1—3) könnte man glauben, daß die Verbrennung wirklich beschleunigt sei: die Blutzuckerwerte steigen ziemlich unbedeutend und sinken ziemlich schnell. Die hypoglykämische Phase ist ziemlich stark ausgeprägt. In sämtlichen Fällen wird der Ausgangswert unterschritten, bei M. H. und S. A. E. sogar bedeutend. *Ich komme bei diesen Zuckerbelastungen in der posthyperglykämischen Phase zuweilen zu ebenso niedrigen Werten wie bei Fasten oder Petrén-Kost*, ein Verhältnis, welches besonders hervorgehoben zu werden verdient, da es gerade durch

Zuführung von Glucose erreicht wird. Man vergleiche damit die nicht allzu seltene Beobachtung, daß gewisse Kinder, besonders nervöse, ein paar Stunden nach einer Mahlzeit oft genug das Bedürfnis neuer Nahrungsaufnahme zeigen und eine „Zwischenmahlzeit" verlangen. In einem früheren Fall (S. O. N. 29), der jedoch in seinem Gesamtverlauf nicht so genau verfolgt wurde, wurde der niedrigste Blutzuckerwert nach Glucosebelastung $1^3/_4$ und 2 Stunden nach derselben erreicht. Bei einem Ausgangswert von 0,07 war der Wert bei diesen Gelegenheiten 0,05. Bei der Hälfte der Versuche entstand jedoch überhaupt keine Hypoglykämie. Aber die Kurven zeigten auch in diesen Fällen meist erhebliche Unregelmäßigkeit und Schwingungen. Statt erhöhter Verbrennungsgeschwindigkeit würde man dann ja mangelnde Regulierung bei der Belastung annehmen können. Gewöhnlich denkt man sich mit *Oppel* 1929, daß die Blutzuckerkurve bei Zuckerbelastung in der Weise entsteht, daß die primäre Erhöhung des Blutzuckers eine erhöhte Insulinausscheidung im Blute hervorruft. Dabei sinkt der Blutzucker. Zuweilen sinkt er erheblich und ruft dann — vielleicht durch das chromaffine System — eine kompensierende Erhöhung hervor. Ist diese Auffassung richtig, so würden ja diese Belastungskurven für eine starke Empfindlichkeit sprechen können: schon bei geringer Erhöhung des Blutzuckers tritt die Insulinwirkung mit voller Kraft ein. Und weiter für eine gewisse Labilität in der Wirkung der verschiedenen regulierenden Mechanismen: sie überkompensieren einander nicht selten bedeutend. Die Frage ist dann, ob dies als etwas für diese Kinder mit periodischem Erbrechen Charakteristisches zu betrachten ist, oder ob wir dasselbe Verhältnis bei anderen antreffen. Es zeigt sich, wenn ich meine Belastungskurven von Kindern mit anderen Erkrankungen außer Stoffwechselkrankheiten durchgehe, daß ein Teil von ihnen, etwa 5—10%, entsprechende Züge aufweisen: mäßige Steigerung, ziemlich schnelles Sinken und eine hypoglykämische Phase, die bis zu 0,06 oder in einem Fall sogar noch tiefer hinabgeht. Untersuche ich die Diagnosen in diesen Fällen,

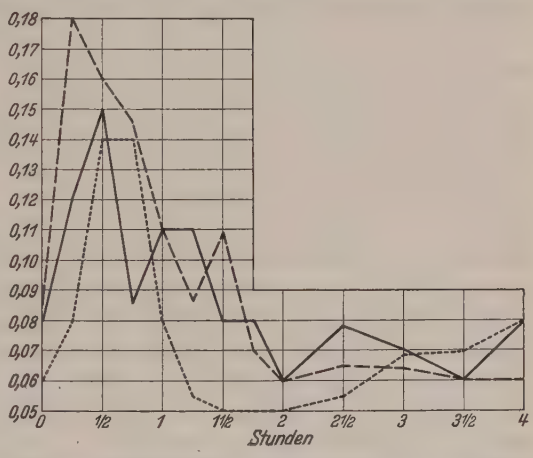


Abb. 4. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht. ——— S. G. J., Tic; – – – S. P., Audimutitas; - - - - - E. J., Imbecillitas.

so zeigt es sich, daß ich es in den allermeisten Fällen mit nervösen Störungen zu tun habe: Tic, Audimutitas, Neuropathia, Imbecillitas und 2 Fälle von Hyperemesis infantum, bei denen Charakter und Verlauf des Erbrechens derartig waren, daß sie nicht zu der Gruppe des periodischen Erbrechens zu rechnen waren. Es scheint mir daher, daß dieser unregelmäßige Verlauf der Zuckerbelastungskurve mehr für eine nervöse Labilität überhaupt spricht und weniger wahrscheinlich der Ausdruck von etwas für das periodische Erbrechen Speziellem ist. Vgl. Abb. 4. Ich könnte noch weitere solche Kurven anführen, doch halte ich dies nicht für notwendig. Man kann diesen Punkt so zusammenfassen, daß nervöse Kinder auch in ihrer Zuckerbelastungskurve Anzeichen fehlender Balance haben. Es entsteht bei ihnen nicht selten ungefähr 1—2 Stunden nach der Zuckerzufuhr eine bedeutende Hypoglykämie, eine Hypoglykämie, die vielleicht eine Reihe in die Augen fallender nervöser Symptome bei diesen Kindern erklären kann (vgl. *Löwegren* 1932).

Zusammenfassend möchte ich betreffend der Blutzuckerregulierung bei diesen Kindern mit periodischem Erbrechen sagen: In meinen Fällen haben während keiner Phase der Brechanfälle exzeptionell niedrige Werte nachgewiesen werden können. Die Werte, die wir erhalten haben, entsprechen ganz denen, die man besonders bei nervösen Kindern mit nüchternem Magen oder z. B. 1—2 Stunden nach einer Zuckerbelastung (bei einer Mahlzeit z. B.) finden kann. Wenn also die Anfälle in der Nacht oder in einer solchen Verbindung zur Speiseaufnahme anfangen, kann man daher aus Blutzuckerwerten von 0,06 oder sogar etwas niedriger nichts sicher Pathologisches herauslesen. Andererseits läßt sich wohl nicht ganz bestreiten, daß die Blutzuckerwerte in einem frühen Stadium des Anfalls, also bei dem Beginn desselben, niedriger sein können. *Ross* und *Joseph* messen ihn in einem Fall ja mit 0,037. Es scheint mir von Wichtigkeit, wenn möglich solche frühen Werte bei unseren bekannten Acetonämikern zu erhalten, da dadurch möglicherweise die allererste Phase des Anfalles beleuchtet werden könnte. Ich wage dem zweiten von uns beobachteten Anfall bei M. H. hier keine größere Bedeutung beizumessen.

Es ist ganz natürlich, daß man, ehe man sich darüber klar war, daß diese niedrigen Blutzuckerwerte besonders bei neurolabilen Kindern doch recht häufig sind, in erster Linie an eine Krankheit der Leber dachte, da ja der Glykogenvorrat der Leber hauptsächlich bei der Blutzuckerregulierung beansprucht wird. Man dachte sich einen Glykogenmangel (*Fröhlich*) in der Leber oder eine Glykogensperre (*Knöpfelmacher*) hier. In beiden Fällen war es dann leicht, das andere Hauptsymptom, nämlich die Ketonkörperbildung, zu verstehen. Es fehlt nicht an Angaben in der Literatur, die auf einen Glykogenmangel

in der Leber hinweisen. *Ross* und *Josephs* z. B. erhielten nach Adrenalininjektion eine Blutzuckersteigerung auf bloß 0,055 von 0,045. *Schloss*, der auch die Adrenalinwirkung bei Fällen von acetonämischem Erbrechen bei Erwachsenen untersucht hat, ist der Ansicht, daß „Glykogenverarmung der Leber sicher eine Rolle spielt". Seine Werte sind jedoch insoweit schwer zu erklären, als in seinen Fällen das Adrenalin nach 3 Tagen Erbrechen den Blutzucker von 0,068 auf 0,145 erhöht,

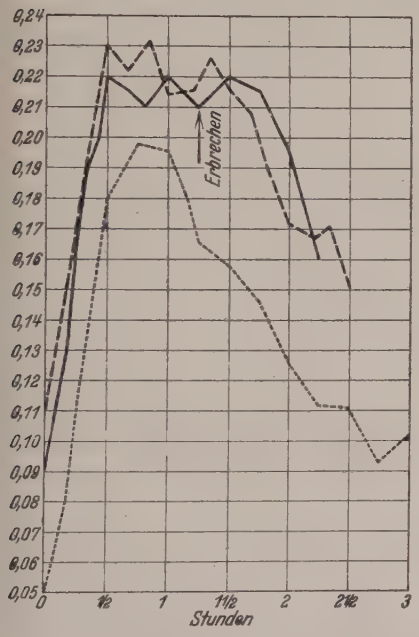


Abb. 5. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 mg Adrenalin subcut. ——— M. H., nach 36 Stunden Erbrechen; — — — S. Å. E., nach 48 Stunden Erbrechen; - - - - - M. E., nach 80 Stunden Erbrechen.

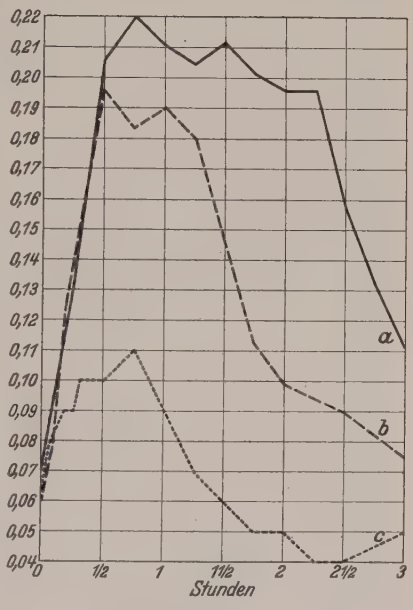


Abb. 6. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 1 mg Adrenalin subcut. bei G. J. a) ——— nach 36 Stunden Erbrechen; b) — — — nach 80 Stunden Erbrechen; c) - - - - - nach 4 Tage *Petrén*-Kost.

während eine Adrenalinzufuhr 3 Tage nach dem Erbrechen (bei einem anderen Patienten) den Blutzucker nur von 0,097 auf 0,135 erhöht. Die erste Steigerung von über 100% des Ausgangswertes ist, scheint mir, vollkommen normal. Nur wirkt der Effekt in dem anderen Falle niedrig. Aber da ist ja das Erbrechen vorbei, und der Glykogenvorrat müßte mehr oder weniger restituiert sein. Daß die Blutzuckerkurven bei Adrenalinzufuhr nach kohlehydratreicher Kost auf einer bedeutend höheren Ebene liegen als bei Kohlehydratkarenz, ist ein wohlbekanntes Verhältnis, das ja mit den Verhältnissen bei periodischem Erbrechen, wo die Nahrungszufuhr mehrere Tage lang unterbrochen war, nichts zu tun haben kann. — *Schloss'* Adrenalinversuch II erinnert in gewisser

Weise an *Heymanns;* bei Injektion von 0,5 mg Adrenalin während der freien Zwischenzeit wurde der Blutzucker nur von 0,08 auf 0,09 erhöht, während die Erhöhung nach einem Gemüsetag beträchtlich stärker war. Das Verhältnis ist sicher ziemlich alleinstehend, und es dürften mehrere ähnliche bekräftigende Fälle nötig sein, ehe man ernsthaft die alten *Billigheimer*schen Resultate bezüglich der Einwirkung voraufgehender Kohlehydratdiät auf die Adrenalin-Blutzucker-Kurve erschüttern kann. Zuletzt hat *Schloss* die letzteren bei Erwachsenen bekräftigt.

Sehe ich nun in den eigenen Fällen nach, bei denen Adrenalin während den Erbrechungsanfällen zugeführt wurde, so zeigt es sich, daß in sämtlichen Fällen der Blutzucker mit 100% der Ausgangswerte oder darüber gestiegen ist. Das heißt: während eines Anfalls reagieren die Patienten mit periodischem Erbrechen normal auf Adrenalinzuführung. Aus diesen Versuchen möchte ich folgenden Wahrscheinlichkeitsschluß ziehen: die Leber hat offenbar während des Anfalls Glykogenvorrat. Die andere Möglichkeit, daß die Adrenalinzufuhr das Blutzuckerniveau erhöht, indem dadurch die Zuckerbildung aus Fett beschleunigt wird, ist wohl doch als Ursache der Steigerung wenig wahrscheinlich: dazu ist diese denn doch wohl zu schnell. Gerade mit Hinsicht auf diese Frage habe ich in einem Fall (G. J.) durch Proben in Abständen von 5 Minuten die Geschwindigkeit der Steigerung bestimmt: der Ausgangswert wird in 10 Minuten von 0,06 auf 0,125 verdoppelt. Und eine solch starke Beschleunigung der Zuckerbildung aus Fett ist doch wohl unwahrscheinlich.

In dem Fall M. H. trat, noch während die Adrenalinblutzuckerkurve am höchsten lag (0,21), Erbrechen ein. Dies bekräftigt die Auffassung, daß das Erbrechen *in gewissem Grade* in dem betreffenden Fall von dem Blutzuckerniveau unabhängig ist. Daß es vollständig unabhängig davon sei, kann man hingegen nicht behaupten, denn es setzt ja doch voraus, daß die Blutzuckererhöhung (oder das Adrenalin) den Brechmechanismus sehr schnell beeinflußt. Aus demselben Grunde dürfte *Heymanns* Schluß nicht zwingend sein: Adrenalinmangel kann nicht die Ursache der Anfälle sein, denn sie treten sogar bei Adrenalinzufuhr, die eine deutliche Steigerung der Zuckerkurve hervorruft, auf. Und vor allem kann man wohl kaum erwarten, daß nach einem relativ schnell vorübergehenden Adrenalineffekt die ganze Störung behoben sein soll. Gewisse von meinen Fällen deuten darauf hin, daß dies der Fall sein *kann*. Aber in anderen Fällen ist wiederholte Zuckerzufuhr notwendig gewesen, um den Blutzucker für die Dauer zu heben, das Erbrechen verschwinden zu lassen und den Allgemeinzustand zu verbessern.

Zum Vergleich werden schließlich 2 Blutzuckerkurven nach Zuführung von 1 mg Adrenalin, nachdem Patient 4 Tage auf *Petrén*-Kost gesetzt gewesen war, gegeben. Der Verlauf in Abb. 7 gibt einen ge-

wissen — erwarteten — Grad von Glykogenarmut in der Leber an: der aufsteigende Teil ist weniger steil als in den anderen Fällen, auch dies ein Zeichen dafür, daß entsprechende Kurven während Erbrechungsperioden doch auf Mobilisierung des Zuckers aus fertiggebildeten Vorräten beruhen müssen und nicht auf Neubildung aus Fett. Denn für die Zuckerbildung aus Fett liegen ja in beiden Fällen wenigstens gleiche Möglichkeiten vor. In Kurve 6c bei G. J. kann man noch deutlicher analoge Verhältnisse herauslesen. Es handelt sich hier ebenfalls um eine Adrenalinprobe nach 4 Tagen *Petrén*-Kost. In sämtlichen anderen Fällen ist die Zuckermobilisierung von ganz anderer und schnellerer Natur.

Es ist also nicht möglich, bei meinen Fällen einen Mangel an Glykogenvorrat im Körper während der Erbrechungsanfälle nachzuweisen. Und doch sprechen ja gewisse Fakta bestimmt dafür, daß ein solcher Mangel vorliegen könnte. Vor allen Dingen die Bildung von Ketonkörpern. Wie läßt sich ein solcher Gegensatz erklären?

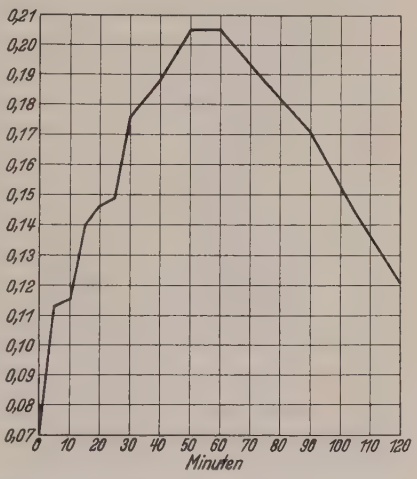


Abb. 7. Blutzuckerkurve nach Zufuhr von 1 mg Adrenalin nach 4 Tage *Petrén*-Kost bei S. Th.

Allen bisherigen Erfahrungen nach werden die Ketonkörper in der Leber vor allem bei der Umsetzung von Fett und gewissen Aminosäuren gebildet. Nach unseren augenblicklichen Kenntnissen findet der Abbau dieser Stoffe (evtl. laut *Minkovski* mit folgender Zuckersynthese) nur statt, wenn gleichzeitig Glykogen vorhanden ist und verbrannt wird. Fehlt das Glykogen oder besser, wird nicht gleichzeitig Glykose verbrannt, so werden die normalen Prozesse gehemmt, und die Ketonkörper gehen als solche in gesteigerter Menge in das Blut und den Harn über. Und das ist ja das, was bei periodischem Erbrechen während des Anfalls geschieht. Schon ehe das Erbrechen begonnen hat, kann man in gewissen Fällen — nicht in allen — Acetonkörper im Atem und im Harn nachweisen. Die Bildung derselben kann also nicht, wie auch oft betont worden ist, auf der Inanition, die aus dem unstillbaren Erbrechen folgt, beruhen. Die Störung in der Funktion der Leber scheint mit großer Wahrscheinlichkeit im Krankheitsbilde zentral zu sein. Daß die Leber wirklich betroffen ist, darauf deuten ja auch die oft nachweisbare Vergrößerung derselben, die Empfindlichkeit bei Palpation (im Anfang des Erbrechens) und schließlich die ab und zu nachgewiesenen Fälle von

Ikterus hin. — Aber Zuckermobilisierung ist durch Adrenalin möglich: Glykogen ist vorhanden. Er kann jedoch offenbar nicht, wie in normalen Fällen, während des Anfalls die Ketonkörperbildung verhindern, d. h. es wirkt nicht. Die Glykogenolyse muß gehemmt sein.

In einer Reihe von Fällen tritt die Acetonkörperbildung sogar früher als das Erbrechen ein, und man hat sich geradezu die Möglichkeit gedacht, daß außer den Ketonkörpern eine uns unbekannte Brechsubstanz entstände. Besonders französische Verfasser haben die Ähnlichkeit mit der Chloroformvergiftung hervorgehoben. Tatsächlich mißt man ja im

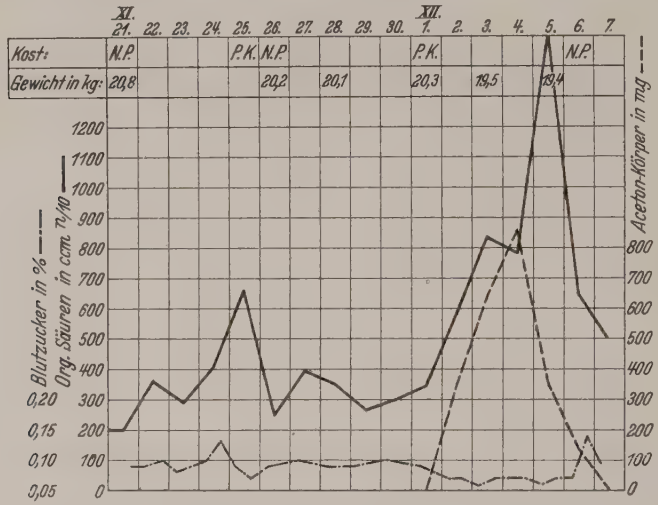


Abb. 8. Blutzucker und Säureausscheidung bei S. Th.

allgemeinen nur die Acetonkörper im Harn oder im Blut, während die anderen sauren Produkte (vor allem die β-Oxybuttersäure) nur in einigen Fällen in Stichproben gemessen worden sind. Um eine, soweit möglich, vollständige Auffassung über die Erhöhung der organischen Säuren, die bei diesen Erbrechungsanfällen eintritt, zu erhalten, habe ich diese nach *van Slyke* und *Palmer* im Harn bestimmt. Ich gebe nur ein paar der Kurven wieder: die anderen zeigen gleichartige Verhältnisse. In Kurve 9, G. J., zeigen sich die organischen Säuren während des Anfalles deutlich erhöht, bei einer relativ geringen Acetonkörperausscheidung (0,240 g in der Tagesmenge) sind sie verfünffacht. Bei dem Fettbelastungsversuch 5 Tage später steigen sowohl die Acetonkörper wie vor allem die organischen Säuren ohne Erbrechen zu weit höheren Werten. Auch der Blutzucker sinkt tiefer als während des spontanen Anfalls (der während der Aufnahme am 9. XII. anhielt). Von besonderem Interesse ist, daß die organischen Säuren noch einen Tag lang weiter

steigen, nachdem die Acetonkörper ihr Maximum im Harn erreicht haben. In einem anderen Versuch von derselben Art wiederholen sich die Verhältnisse in genau der gleichen Weise. Es liegt also eine bedeutende Ausscheidung von Säuren im Harn vor, und diese Erhöhung läuft in diesen Versuchen nicht parallel mit der Acetonkörperausscheidung, sondern sie hält länger an. Während die Ketonkörperbildung bei diesen Versuchen vom 1. Versuchstage an einsetzt und darauf die ersten 2—4 Tage ansteigt, um dann ohne Änderung der Diät wieder zu fallen (ebenso wie der Blutzucker nach einem ersten Fall von 24 bis 48 Stunden auf ein Minimum dann nicht weiter sinkt, sondern im Gegenteil nicht selten eine Steigerungstendenz aufweist), hält die gesteigerte Ausscheidung von organischen Säuren etwas länger an, und sie erreicht ihren höchsten Wert etwas später. — Vergleichskurven von normalen Kindern zeigen ähnliche Verhältnisse. — Der Schlußsatz aus diesen Versuchen ist folgender: „Auch die Ausscheidung von organischen Säuren in ihrer Gesamtheit zeigt während Anfällen und bei Belastungsversuchen mit fettreicher, eiweiß- und kohlehydratarmer Kost nichts von den Verhältnissen bei normalen Kindern Abweichendes.“ Hier kann also *Salomonsens* Auffassung in etwas erweiterter Form bekräftigt werden. Nicht nur Acetonkörper werden in abnormer Menge gebildet. Auch andere organische Säuren (Stoffwechselprodukte) werden bei Kohlehydratkarenz und während Anfällen in gesteigerter Menge ausgeschieden. In keinem Fall läßt sich jedoch ein Unterschied von den Kontrollversuchen bei normalen Fällen nachweisen.

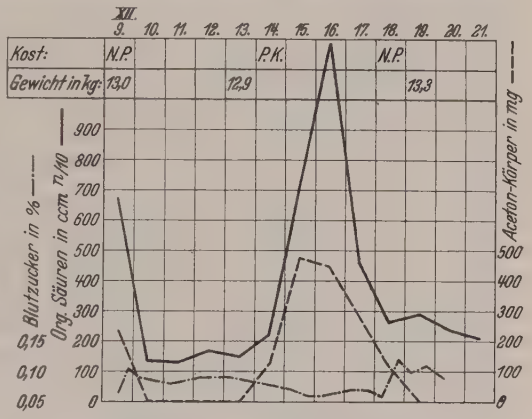


Abb. 9. Blutzucker und Säureausscheidung bei G. J.

Außer dem Erbrechen ist die gestörte Leberfunktion mit stark gesteigerter Ausscheidung intermediärer Stoffwechselprodukte von saurer Reaktion bei beibehaltenem Glykogengehalt in der Leber also ein konstantes Symptom bei der in Frage stehenden Krankheit. Ein Kausalzusammenhang läßt sich zwischen diesen beiden Symptomen nicht nachweisen. — Am liebsten möchte man ja eine gemeinsame Ursache für beide suchen. Mit Rücksicht auf die auch bei Belastung normale Leberfunktion während der freien Zwischenzeiten kann wohl kaum eine primäre Stoffwechselstörung zugrunde liegen. Die nach-

gewiesenen Eigentümlichkeiten fallen vollständig in die physiologischen Variationsgrenzen des Alters. Das plötzliche Einsetzen und das ebenso schnelle Abklingen der Anfälle sprechen ebenso wie die mehr oder weniger labile Psyche der Patienten für eine nervöse Genese. Die schnell eintretende Kraftlosigkeit, das Quengeln und die Apathie, die schnelle und bedeutende Abmagerung, der beschleunigte, oft haarfeine Puls erinnern an das Bild bei *Addisons* Krankheit. Man hat hier in den akuten Formen ebenso wie in gewissen der chronischen ebenfalls heftiges Erbrechen. *Es würde von Interesse sein, Angaben über den Blutdruck während der Anfälle bei periodischem Erbrechen zu erhalten.* Es kann sich ganz natürlich nicht um eine organische Krankheit der Nebennieren handeln. Aber eine nervös bedingte Hemmung, eine vegetative Neurose erscheinen mir möglich. Daß die Adrenalinzufuhr nicht immer heilt, ist leicht zu verstehen, wenn man an den Mißerfolg der Adrenalintherapie bei *Addisons* Krankheit denkt. Daß Zuckerzuführung das Krankheitsbild günstig beeinflußt, ist ebenfalls eine Erfahrung, die *Porges* und *Gautrelet* früher bei Insuffizienz der Nebennieren gemacht haben. Der Unterschied scheint mir vor allem darin zu liegen, daß bei dieser keine Leberfunktionsstörung nachgewiesen worden ist. Und dies, trotzdem das Glykogen bei derselben schnell aus der Leber verschwindet. Aber ist dies wirklich während des frühesten Stadiums der Krankheit untersucht worden? Hier liegt wohl ein Anlaß zu neuen Forschungen vor. Und vor allen Dingen: bei Kindern ist doch der intermediäre Stoffwechsel sicherlich bedeutend labiler und für Einflüsse empfindlich, weshalb man vorsichtig sein muß, die Resultate von Untersuchungen bei Erwachsenen auf Kinder zu übertragen.

Behandlung: Ausgehend von einer ziemlich allgemein anerkannten Erfahrung — es gibt jedoch noch Verfasser, die der entgegengesetzten Ansicht sind, z. B. *Schloss*, — daß die Zuführung von Zucker das Krankheitsbild günstig beeinflußt, ist diesen Patienten immer, sobald die Diagnose gestellt worden war, kohlehydratreiche Kost in häufigen Mahlzeiten empfohlen worden, ganz besonders bei Infektionen oder bei psychischen oder physischen Anstrengungen. Der Effekt war in unseren Fällen schlagend. Wir haben in den letzten beiden Jahren nicht mehr als einmal bei diesen Fällen einzugreifen brauchen. Typisch ist der Fall L. H., der seinen Schulbesuch unbehindert fortsetzte und während dieser Zeit außer wiederholten Erkältungen Varicellae, Morbilli und eine akute Nephritis mit Temperatursteigerung ohne Brechanfälle gehabt hat. Nur einmal ist in 3 Jahren ein solcher aufgetreten: einmal, als er in der Aufregung vor einer schriftlichen Arbeit in der Schule seinen Zuckervorrat zu Hause vergessen hatte und auf dem Heimweg die Vorboten zu spüren begann. Er konnte sein Heim nicht vor Beginn des Erbrechens erreichen. — Dagegen hat dieser Patient, ebenso wie die

anderen, Vorboten in Form von Unruhe, Kraftlosigkeit, Übelsein, Kopfschmerzen gehabt — von den früheren Anfällen her wohlbekannt. Zu Erbrechen ist es im allgemeinen nicht gekommen. Und trat Erbrechen auf, so konnte es leicht zu Hause durch Zuckerzufuhr per rectum coupiert werden.

Nun kann man natürlich einwenden, daß bei einer Krankheit auf nervöser Basis Zucker ebenso gut wie jede beliebige andere Medizin oder jeder beliebige andere Eingriff durch Suggestion heilend oder vorbeugend wirken kann. Es ist dann jedoch verwunderlich, daß die Medizin, die diese Patienten früher gegen ihre Beschwerden erhielten, nicht in gleicher Weise suggerierend gewirkt hat. Unsere eigenen Versuche in einigen Fällen mit Atropin per os oder durch Injektion sind ebenfalls ohne den geringsten Effekt gewesen. Für jeden, der Gelegenheit gehabt hat, diese Fälle zu sehen und zu verfolgen, ist es ziemlich klar, daß Zuckerzufuhr, in einigen Fällen Adrenalinzufuhr, eine spezifische Wirkung hat. Wie diese Wirkung zustande kommt, ist dagegen noch nicht vollständig klargelegt.

Hat das Erbrechen schon begonnen, so lohnt es sich kaum zu versuchen, Zuckerzuführung per os vorzunehmen. Es ist zuweilen auch schwer, so unruhigen und quengeligen Patienten, wie es diese Patienten während der Anfälle sind, einen Zuckereinlauf zu machen. Seitdem wir gesehen haben, daß die Leber — wenigstens in den meisten Fällen — noch einen Glykogenvorrat besitzt, haben wir zunächst, um eine Steigerung des Blutzuckers zu erzielen und damit einerseits der Adynamie und Asthenie, andererseits der psychischen Teilnahmslosigkeit und Irritation schnell entgegenzuwirken, Adrenalin gegeben. Die Wirkung desselben war immer offensichtlich: der Patient hat sich subjektiv wohler gefühlt und sich für seine Umgebung zu interessieren begonnen, er wurde lebhafter, konnte sich bewegen und hat oft genug selbst Nahrung verlangt. Dagegen hat nicht immer das Erbrechen aufgehört, selbst wenn es auch in unseren Fällen nicht mehr so heftig war wie vorher. Auf Grund der Erfahrung mit der Blutzuckerkurve bei Adrenalinzufuhr wurde dann 1—2 Stunden nach der Injektion Zucker eingegeben, gewöhnlich durch Einlauf, zuweilen, wenn die Besserung erheblich war und Patient es selbst begehrte, vorsichtig per os. Weiteres Adrenalin wurde nicht zugeführt. Dagegen wurde 4—6 Stunden später erneut Zucker gegeben, um neuen Brechanfällen vorzubeugen.

Adrenalin ist früher wohl hauptsächlich infolge der Auffassung, die Krankheit werde durch akuten Adrenalinmangel verursacht, als therapeutisches Mittel versucht worden. Während *Terrien* (1913) gute Resultate dabei feststellte, ist *Knöpfelmacher* der Ansicht, daß Adrenalin ohne Effekt sei; *Marfan* tritt der letzteren Ansicht bei, und *Heymann* sah sogar, daß ein Anfall gerade da begann, als die Adrenalinwirkung

am stärksten war. Indessen stand *Heymanns* Patient da gerade auf Kohlehydratkarenz, und weiter sind seine normalen Adrenalinkurven (mit bloß 15% Steigerung des Ausgangswertes) von so eigenartigem Aussehen, daß man sich fragen kann, ob wirklich Adrenalineffekt vorgelegen habe. Vergleiche betreffend Adrenalineffekt *von Noorden* und *Isaac* 1927, weiter *Schloss* 1930, um nur einige Beispiele herauszugreifen. Daß dieselben Gesetze im Kindesalter gelten, geht aus den oben wiedergegebenen eigenen Versuchen, welche die von *Billigheimer* bekräftigen, hervor.

Nach dieser Abschweifung vom Thema will ich nur hervorheben, daß wir nicht das Adrenalin auf Grund ätiologischer Überlegungen gegeben haben, sondern nur um der bei den Anfällen schnell eintretenden physischen und psychischen Prostration entgegenzuwirken und die Zuckerzufuhr leichter zu ermöglichen, wodurch der Ketose entgegengewirkt wird. Daß während eines Anfalls auch bei der Adrenalinwirkung Erbrechen auftreten kann, haben auch wir zuweilen erlebt. Andererseits spricht dies nicht mit absoluter Sicherheit dagegen, daß akute Nebenniereninsuffizienz, evtl. durch herabgesetzten Sympathicustonus, die Ursache der Krankheit sein kann. Allzuoft haben wir erlebt, wie Zuführung von Adrenalin keineswegs alle Symptome bei z. B. *Addisons* Krankheit behebt, ja oft genug dort vollständig wirkungslos ist, als daß wir ein Gleichheitszeichen zwischen Adrenalinmangel und Nebenniereninsuffizienz setzen wollten.

Zusammenfassung. Bei den periodisch wiederkehrenden Brechanfällen mit Acetonämie liegt eine Störung der Leberfunktion mit gesteigerter Ausscheidung saurer Stoffwechselprodukte, darunter Ketonkörper, vor. Diese Störung, die der bei Kohlehydratkarenz oder einseitiger Fettbelastung physiologisch vorhandenen gleicht, kann nicht auf Glykogenmangel in der Leber beruhen: Adrenalin mobilisiert eine normale Menge Zucker zum Blut.

Der Blutzucker braucht während der Brechanfälle nicht gesenkt zu sein, und er liegt in meinen Fällen nicht unter den Werten, die man bei gesunden Kindern (besonders bei nervösen) nach entsprechendem Fasten finden kann.

Das Erbrechen weist keinen regelmäßigen und unmittelbaren Zusammenhang mit den Werten des Blutzuckers oder der Säureausscheidung auf.

Zuführung von Adrenalin beeinflußt ebenso wie Zuckerzuführung immer den Allgemeinzustand in günstiger Richtung. In einem Teil der Fälle setzt das Adrenalin auch die Brechneigung herab. In allen Fällen wird durch das Adrenalin die Zuckerzuführung erleichtert, die, wenn sie mit geeigneten Intervallen wiederholt wird, bei den Anfällen kurativen Effekt zu haben scheint.

Während freien Zwischenperioden kann durch ketogene Diät keinerlei Störung der Leberfunktion nachgewiesen werden. In diesem Punkte werden *Salomonsens* Resultate bekräftigt. Doch ist es in 2 Fällen (von 9) wiederholt gelungen, durch solche Diät typische Anfälle hervorzurufen. Auch auf Zuckerbelastungen reagiert die Leber während symptomfreier Intervalle normal.

Was den klinischen Verlauf betrifft, so verdient hervorgehoben zu werden, daß — bei direkt hierauf eingestellter Anamnese — Vorboten der Anfälle in unseren Fällen selten fehlen. Es ist von besonders großer Wichtigkeit, die Aufmerksamkeit der Patienten und Eltern auf dieses Verhältnis zu richten, denn durch rechtzeitige Zuckerzuführung können die Brechanfälle verhindert werden.

Von Interesse ist die wiederholt gemachte Beobachtung, daß diese Kinder mit acetonämischem Erbrechen einen deutlichen Widerwillen gegen Süßigkeiten und eine ebenso deutliche Vorliebe für fette Nahrungsmittel zeigen.

Literaturverzeichnis.

Cameron, Arch. Dis. Childh. **2**, 55 (1927). — *Davis*, Arch. Dis. Childh. **3**, 49 (1928). — *Heymann*, Z. Kinderheilk. **48**, 230 (1929). — *Hilliger*, Jb. Kinderheilk. **80**, 1 (1914). — *Knoepfelmacher*, Mschr. Kinderheilk. **21**, 241 (1921). — *Levine*, *Wilson* and *Rivkin*, Amer. J. Dis. Childr. **31**, 323 and 496 (1926). — *Löwegren*, Finska Läk.sällsk. Hdl. **1932**. — *Marfan*, Arch. Méd. Enf. **24**, 1 et 73 (1921). — *v. Noorden* u. *Isaac*, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1927. — *Ross* and *Josephs*, Amer. J. Dis. Childr. **28**, 447 (1924). — *Salomonsen*, Acta oed. **9**, Suppl. (1929) u. Klin. Wschr. **1932**, 581. — *Schloss*, Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 347 (1930). — *Seckel*, Klin. Wschr. **1927**, 2316. — *Shaw* and *Moriarty*, Amer. J. Dis. Childr. **28**, 447 (1924). — *Svensgaard*, Acta ped. **12**, Suppl. IV (1931).

Lund, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn.)

Mikroskopische Untersuchungen der intramuralen Magennerven beim Pylorospasmus.

Von

Charlotte Herbst.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. Dezember 1933.*)

Einleitung.

Ende des 19. Jahrhunderts sprachen die Pathologen bei den Erscheinungen des Pylorospasmus im allgemeinen noch von einer Pylorostenose des Säuglingsalters. *Landerer* und *Maier* (1884) hielten diese für eine angeborene Schleimhautenge, *Hirschsprung* (1888) für eine tumorartige primäre Muskelhypertrophie. *Thomson* (1895) dagegen war der Meinung, es handle sich bei der sog. „Stenose" um einen „Spasmus" mit *sekundärer* Muskelhypertrophie. *Wernstedt* (1907) bestätigte die Anschauung auf Grund der Untersuchungen von *Hertz*, die zeigen, daß eine gleichmäßige Hypertrophie der gesamten Magenwand wahrzunehmen sei. *Pfaundler* (1909) stellt nun die Frage, ob bei Pylorostenose überhaupt organische Veränderungen am Magenausgang nachweisbar seien. Da jedoch nach der Anschauung von *Fick-Horvath* die glatte Muskulatur erst sekundär durch eine vermehrte Dehnung hypertrophieren soll, glaubte *Pfaundler* eine Hypertrophie des Pylorus aus rein funktionellen Gründen ablehnen zu müssen; eine Bestätigung für seine Ansicht glaubte er in einem Sektionsbefund erhalten zu haben. Die von früheren Autoren beschriebene Hypertrophie befand sich nämlich am Antrum (canalis egestorius), nicht am Pylorus selbst. *Pfaundler* hielt deshalb den Pylorospasmus für eine rein funktionelle, auf nervösen Momenten beruhende Störung. Jene Theorie, die die nervösen Faktoren beim Pylorospasmus in den Vordergrund stellt, wie die Angabe, daß nach den neueren Untersuchungen der Pylorus selbst histologisch normal war (*Rieder-Müller*), veranlaßte mich, das intramurale Nervensystem auf histologische Veränderungen hin genauer zu untersuchen.

Ich beschränkte mich in meinen Untersuchungen hauptsächlich auf den Auerbachschen Plexus, den Plexus myogastricus (nach *Östen Holsti*). Von verschiedenen Autoren wird mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Regulierung der rhythmischen Bewegungen der Darmmuskulatur als eine Funktion des Auerbachschen Plexus angesehen (z. B. *van Esveld*).

Die Untersuchung des von *Stöhr jr.* beschriebenen nervösen Terminalreticulums, die eigentliche Endausbreitung im vegetativen Nervensystem, war mir im Augenblick noch nicht möglich wegen seiner Feinheit und der Launen der Silberimprägnation.

Material und Technik.

Das Material wurde mir von Herrn Prof. Dr. *Gött* (Dir. der Bonner Kinderklinik), von Herrn Privatdozent Dr. *Putschar* (Pathol.-Anat. Institut Göttingen) sowie von Herrn Privatdozent Dr. *Schulz-Brauns* (Pathol.-Anat. Institut Bonn) überlassen.

Zur Untersuchung gelangten als Vergleichsmaterial 3 normale Kindermagen (6—8jährig), 3 normale Magen von Neugeborenen und 1 Magen eines an Schüller-Christianschen Krämpfen erkrankten 3jährigen Mädchens. Von den 3 mir zur Verfügung stehenden „pylorospastischen" Magen war leider einer der Bielschowsky-Methode nicht zugänglich.

Fall 1. Ein 4 Monate alter männlicher Säugling. Mehrmals täglich Erbrechen im Strahl. Nur alle 3 Tage charakteristische Hungerstühle. Nach Nahrungsaufnahme war die Peristaltik häufig sichtbar verstärkt. Ein Tumor in der Pylorusgegend war nicht tastbar. Nachdem sich die konservative Behandlung als erfolglos erwiesen hatte, wurde die klassische Operation (Längsspaltung des Pylorusringes) vorgenommen. Trotz der Operation nach 11 Tagen Exitus.

Sektionsbefund: Perforation der Magenwand, subphrenischer Absceß und Lungenemphysem.

Fall 2. Ein 8 Wochen alter männlicher Säugling, der nach kurzer Erkrankung mit den gleichen charakteristischen Symptomen des Pylorospasmus, wie bei Fall 1, starb.

Sektionsbefund: Hochgradige Pädatrophie, allgemein fibrinös-eitrige Peritonitis.

Die Magen wurden sofort bei der Sektion in eine 50proz. Verdünnung der säurefreien Formalinlösung von *Schering* gebracht. Die parallel der Schleimhautoberfläche gelegten 40 μ dicken Schnitte (Gefriermethode) wurden nach *Bielschowsky* in der von *Gros* geänderten Form gefärbt. Herr Prof. Dr. *Stöhr jr.* hatte die Freundlichkeit, mich in die Methode persönlich einzuführen.

Befunde am normalen Säuglingsmagen.

Im normalen Neugeborenenmagen liegen die Ganglien des Plexus myentericus (Auerbachscher Plexus) wesentlich enger einander genähert als beim Erwachsenen und beim Kind. Er ist fast nur in einer Schicht als feines Geflecht zwischen die Muskulatur ausgespannt. Dadurch bietet er im Schnitt parallel der Schleimhautoberfläche ein besonders geschlossenes Bild. Auch glaube ich die Beobachtung *Permans* bestätigen zu können, daß der Plexus myentericus in dem distalen Teil des normalen Magens kräftiger entwickelt sei, als bei der Kardia und längs der kleinen Kurvatur. Jedoch müßte dieser Befund einer zahlenmäßigen und dadurch objektiveren Untersuchung unterzogen werden.

Ebenso wie beim erwachsenen Menschen findet man im Ganglion des Auerbachschen Plexus besonders viele Zellen vom Dogiel-Typus I (*Lawrentjew* und *Sokolowa*), die nach *Ph. Stöhr jr.* starken Schwankungen in Form und Größe unterworfen sind. Trotz der Größenvariabilität bleiben die Ganglienzellen der normalen Neugeborenen- und Säuglingsmagen an Größe hinter denen der Erwachsenen zurück. Viele kleine, sich scheinbar noch entwickelnde Nervenzellen sind in jedem Ganglion sichtbar.

Die Schwannschen Zellen, deren Kerne ebenfalls kleiner erscheinen als beim Erwachsenen, jedoch die gleiche Struktur haben, begleiten den Fortsatz bis in seine feinsten Verzweigungen und umgeben die Achsenzylinder mit einem gleichmäßig gefärbten, zarten Leitplasmodium. *Reiser* stellte ja bereits fest, daß kein Achsenzylinder, auch nicht in seinen kleinsten Endigungen, ohne Plasmahülle verlaufe.

Ich unterließ die Einzeichnung der terminalen Fasern, die jede Ganglienzelle netzartig umschlingen und die Plasmahülle derselben als Leitbahn benutzen. Die Bilder hätten dadurch an Klarheit verloren.

Neben den unveränderten Ganglienzellen sind auch im nicht krankhaften Säuglingsmagen die weiter unten beschriebenen, leichteren Degenerationsformen zu finden. Jedoch sind sie sehr selten und in jedem Ganglion nur vereinzelt. Auch fehlen normalerweise stets in den Ganglien sowie in den Nervenscheiden Infiltrationen kleiner rundzelliger Elemente.

Die im Sinne einer Regeneration (*Lawrentjew*) zu deutende „konzentrische Lagerung der Neurofibrillen um die Achsenteile der Fortsätze und um die zentralen Teile des Zelleibes" ist in den von mir untersuchten Fällen nicht zu finden.

Besonders bemerkenswert erscheint mir noch, daß der durch schwere Stoffwechselstörung (*Schüller-Christian*) in seiner Muskulatur fast vollkommen zerstörte Magen *keine* Ganglienzelldegenerationen aufwies, soweit er der Silbermethode überhaupt zugänglich war.

Befunde am pylorospastischen Säuglingsmagen.

I. Pathologie der Ganglienzellen.

Die Ganglien des Auerbachschen Plexus bei Pylorospasmus zeigen nicht nur am Pylorusteil des Magens die verschiedensten Grade der Zell- sowie der Nervendegeneration, sondern auch an der Kardia, am Fundus und am Antrum in gleicher Unregelmäßigkeit, wie *Ph. Stöhr jr.* sie beim Magenulcus des Erwachsenen und *Reiser* bei Appendicitis beschreibt. (Unabhängig davon ergaben die Untersuchungen von *Östen-Holsti*, *Harald Okkels*, *Boon v. Ochsée*, *P. Masson*, *R. Rössle* die gleichen Ergebnisse.) Die verschiedenen Grade der Degeneration und das Vorhandensein noch gesunder Zellen findet seine Erklärung darin,

daß die Ganglienzelle auch im Tierversuch verschiedene Widerstandsfähigkeit aufweist (*Lawrentjew*).

Die leichteste Veränderung in der Ganglienzelle zeigt sich an gleichmäßig runden Kernen mit feiner Membran und homogenem Plasma, bei denen an Stelle von einem sich deutlich abhebenden Nucleolus 2 oder 3 gleichstark gefärbte Körnchen auftreten, die wahrscheinlich als zerfallene Nucleolen zu deuten sind. Dieser erste Grad der Degeneration

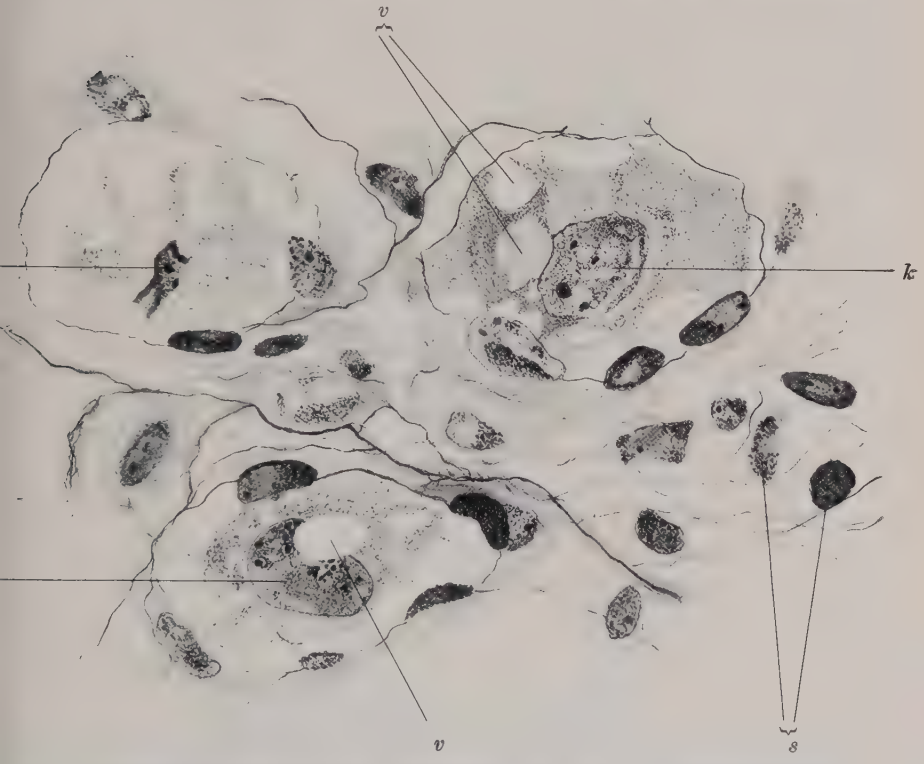


Abb. 1. Degeneriertes Ganglion aus dem Auerbachschen Plexus (Fall 2). *k* = degenerierte Kerne; *v* = Vakuolen im Protoplasma; *s* = Schwannsche Kerne. Bielschowsky-Methode. 1200mal vergrößert.

wurde neuerdings im Bonner Anat. Institut im Tierversuch wahrscheinlich gemacht. Bestätigt wird die Annahme vielleicht auch in meinen Präparaten durch eine Beobachtung, die einen Nucleolus mit deutlicher Einschnürung im sonst normalen Kern zeigt. Die zerfallenen Nucleolen sind häufig schon von einem hellen Plasmahof umgeben. Oft sieht man einen unregelmäßig konturierten Kern, bei dem an Stelle des Nucleolus Chromatinschollen von gleich tiefschwarzer Färbung und unregelmäßiger Form auftreten. Die Schollen sind manchmal von ringförmigen Vakuolen umgeben, manchmal von einem homogenen Plasmahof, während das

übrige Plasma sonst deutlich granuliert erscheint. In Abb. 1 sieht man, wie der Nucleolus in verschieden große Körnchen zerfällt, die wiederum von hellen Höfen umgeben sind. Das Kernplasma ist ebenfalls unregelmäßig granuliert.

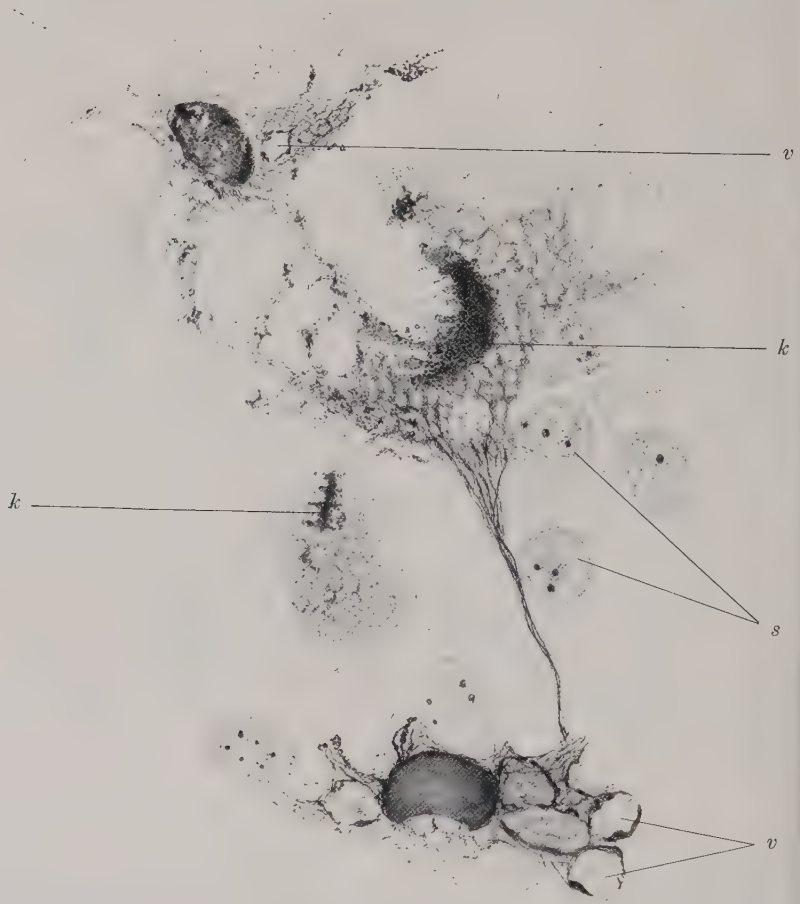


Abb. 2. Degeneriertes Ganglion aus dem Auerbachschen Plexus (Fall 1). k = Kernreste; s = Schwannsche Zellen; v = Vakuolen im Protoplasma. Bielschowsky-Methode. 1200mal vergrößert; auf $^3/_4$ verkleinert.

Dem pyknotischen Kern in der linken oberen Ecke der gleichen Abbildung fehlt fast vollständig die feine Membran. Beim rechten Kern ist sie nur teilweise vorhanden. Der vorhandene Teil erscheint geschrumpft, fast wie zusammengeschnellt. Der untere Kern ist durch eine Vakuole, die sich auch in das Zellprotoplasma ausdehnt, wie aus-

gestanzt. Neben dem teilweisen Membranverlust an jenen Kernen erscheint die Kernmembran in anderen Kernen verdickt. Ein solcher Befund, der wohl auf Schrumpfung zurückzuführen ist, mag zum Teil auch durch eine Überdeckung der häufig sich zeigenden, peripheren Hyperchromatose verursacht sein. Noch weitgehender verändert erscheint der Kern der mittleren Ganglienzelle in Abb. 2. Hier ist nur noch ein halbmondförmiges Gebilde vorhanden, bei dem die Kernmembran vollkommen fehlt. Weder treten Chromatinschollen noch homogenes Plasma auf. Der ganze Kern besteht ausschließlich nur noch aus Körnchen, die die tiefe Färbung des Chromatins annehmen. In seiner unregelmäßigen Kontur sieht der Kern wie angenagt aus.

Neben der fortschreitenden Degeneration der Kerne (Abb. 2 links) findet man auch deutliche Erscheinungen von Kernhypertrophie. Das Kernplasma ist hierbei besonders hell, die Membran besonders zart. Ob dieser Befund nun im Sinne einer kompensatorischen Hypertrophie zu deuten ist oder ob es sich hier um einen Quellungsvorgang handelt, der ebenfalls zur Karyolyse führt, bleibt fraglich. Das erste wäre möglich, weil gerade in stark zerstörten Ganglien hypertrophische Kerne zu finden sind (z. B. in dem Ganglion, das teilweise in Abb. 1 dargestellt ist). Wahrscheinlicher ist der Quellungsvorgang, da häufig schon neben der Hypertrophie Degenerationserscheinungen festzustellen sind (Abb. 3).

In bezug auf die Lage der Kerne ist noch zu erwähnen, daß sie sich in pathologischen Zellen häufig vom Zentrum entfernen. Jedoch bekommt man auch normalerweise eine exzentrische Lage des Kernes innerhalb der Zelle nicht allzu selten zu Gesicht.

Nicht unbedingt parallel mit den Veränderungen am Kern laufen die Veränderungen des Zelleibes. Die typische fibrilläre Struktur des Neuroplasmas geht oft vollkommen verloren. Statt dessen finden wir ein „*unspezifisches* Protoplasma“ (*Ph. Stöhr jr.*) mit vielen unregelmäßigen Vakuolen durchsetzt (Abb. 1). Wieder andere Ganglienzellen zeigen *schollenartige* Gebilde im Plasma, die scheinbar Reste der *verbackenen* Fibrillen sind. In Abb. 3 sieht man an der unteren Ganglienzelle grobe Fibrillenzüge große Vakuolen ringartig umschließen, Erscheinungen, die sicherlich identisch sind mit der von *Cajal* beschriebenen *Fensterbildung*. In den beiden anderen Fällen zerfallen die Randfibrillen allmählich in feine Granula, die in einem kaum sichtbaren Protoplasmaschleier liegen. Die feinen Protoplasmazüge dieser beiden Zellen laufen kontinuierlich ineinander über, als hätten sich die pathologischen Zellen aneinander gelegt, um zu verschmelzen. So habe ich auch degenerierte Zellen gefunden, die deutlich 2 Kerne aufwiesen. In diesem Zusammenhang sei auf eine Angabe von *Sunder-Plassmann* hingewiesen, der als ein Degenerationsmerkmal nach Nervendurchtrennung in einer ganzen Anzahl zweikernige Ganglienzellen auffand. Vielleicht ist das ein weiteres Stadium des

Zusammenschmelzens. Dies im Sinne der Karyomitose zu deuten, erscheint unwahrscheinlich, da man nicht den Grund einsehen kann, warum sich gerade in Degeneration befindliche Zellen regenerieren sollen. Man könnte höchstens glauben, daß aus diesen beiden funktions-

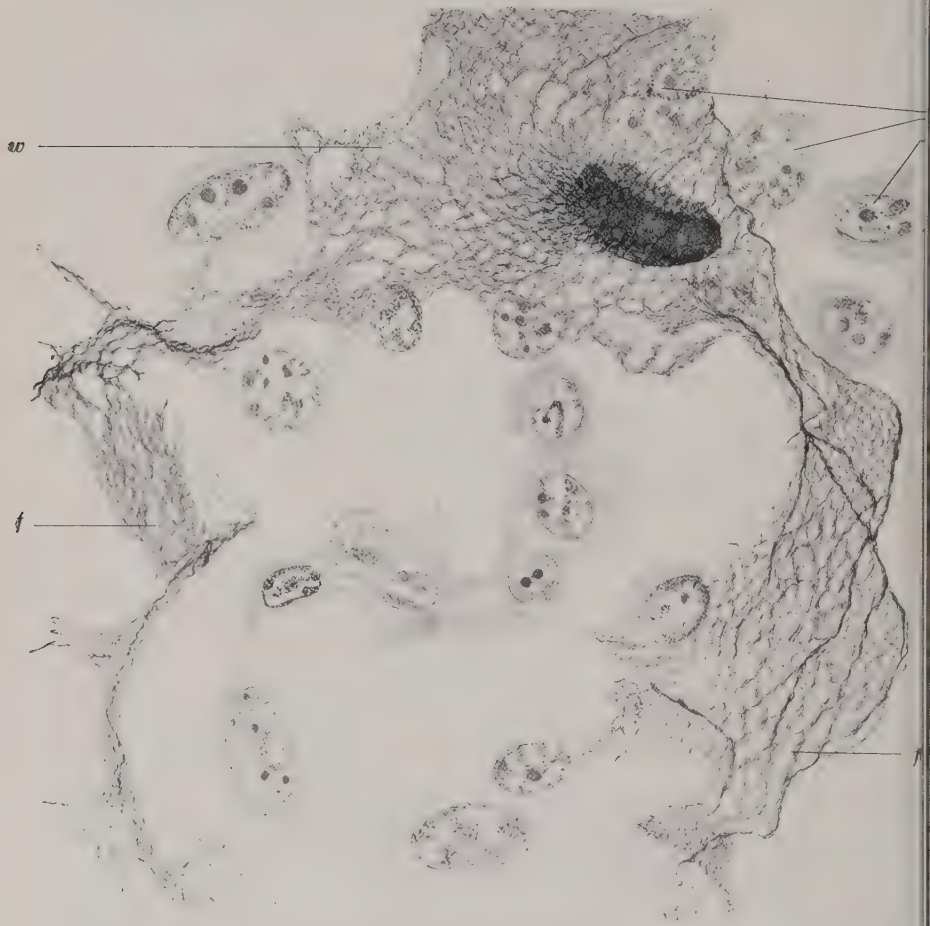


Abb. 3. Hypertrophische Ganglienzelle. Auerbachscher Plexus (Fall 1). *f* = aufgelockerte Fortsätze; *s* = Schwannsche Kerne; *w* = aufgelockertes Fibrillenwerk. Bielschowsky-Methode. 1600mal vergrößert; auf $^2/_3$ verkleinert.

untüchtigen Zellen *eine* funktionstüchtige entstehe (Sporen). Dies ist vielleicht mehr als ein „Heilungsvorgang" anzusehen.

II. Pathologie der Achsenzylinder.

Die *wabige* Auflockerung der Fibrillenstruktur der hypertrophischen Zelle von Abb. 3 und ihre mangelnde Imprägnierbarkeit setzt sich durch

die beiden Zellfortsätze deutlich fort. Die scharf konturierten Fibrillen, die normalerweise parallel im Protoplasma einherziehen, sind an unserer degenerierten Zelle vollkommen verschwunden. An Stelle klar gezeichneter Fibrillen haben wir hier ein unstetes Gewirr von kleinen Fibrillentrümmern. Sie verlieren neben ihrer ungeheuren Feinheit gewöhnlich auch ihre Imprägnierbarkeit und scheinen daher allmählich kontinuierlich in das umgebende Plasma benachbarter Zellen überzugehen. Die Verwaschenheit der Form äußert sich auch in den nahe am Zelleib ausgehenden unmotivierten Verzweigungen des Fortsatzes, dessen Enden sich dann irgendwo im Freien zu verlieren scheinen. Die Verzweigungen an den Nervenfortsätzen nehmen nicht nur an Häufigkeit zu, sondern verändern auch die Richtung des Abgangswinkels. Während sich der Achsenzylinder gewöhnlich spitzwinklig verzweigt, gehen hier häufig Fasern im stumpfen Winkel ab (Abb. 3 links).

Geringe Grade der Veränderung der Achsenzylinder zeigen sich in spindelförmigen Auftreibungen (das „affilochement" *Cajals*), die sich auch weit entfernt von pathologischen Zellen finden. Der durch die Mitte der Abb. 5 verlaufende, plumpe Achsenzylinder hat neben Verbackungen auf weite Strecken hin aufgelockertes Fibrillenwerk. Auch hier sind die gleichen Stufen der Veränderung wie in der Zelle wahrnehmbar, nämlich: große Schollenbildung, die nachher zerfällt, aufgelöst wird, bis sie nur noch als feine Granula imponiert (Abb. 5 rechts oben).

III. Pathologie des Leitplasmas.

Das Schwannsche Leitplasmodium scheint auf Abb. 5 an der mit *p* bezeichneten Stelle mit den zerfallenen Zylindern eins geworden zu sein. Die scharfe fibrilläre Zeichnung der großen Achsenzylinder ist verschwunden. Der Verlust der Differenzierung äußert sich auch darin, daß die Schwannschen Kerne häufig im Protoplasma der pathologisch veränderten Ganglienzellen liegen. Dies allmähliche Überfließen normalerweise differenzierter Zellstrukturen zeigt sich in den feinen plasmatischen Verbindungen benachbarter erkrankter Ganglienzellen. Man kann auch das stellenweise Anschmiegen Schwannscher Zellen in das Neuroplasma als aktives Sicheinfressen deuten (Neurophagie). Durch die Minderwertigkeit des erkrankten nervösen Gewebes ist das Gleichgewicht zwischen Neuroplasma einerseits und Schwannschem Leitgewebe andererseits erheblich gestört und ein Überwuchern der Leitzellen eher verständlich. (Dies ist als ein allgemeines Gesetz in der Natur bekannt.)

Die Überwucherungstheorie wird noch wahrscheinlicher durch den Befund, daß die Schwannschen Kerne im pathologisch veränderten Ganglion häufig vermehrt sind. Es zeigen sich sogar Stellen, wo man kaum noch mit Gewißheit sagen kann, ob es sich wirklich um ein Ganglion

handelt oder nur um eine kleinzellige Infiltration. Spärliche Ganglienzellreste — kleine pyknotische Kerne mit schwer darstellbaren, fein granulierten Protoplasmaleibern — lassen wohl vermuten, aber nicht mit Bestimmtheit sagen, daß es ein zerfallenes Ganglion ist. Abb. 4 zeigt eine kleinzellige Infiltration auch am Nerven. Es ist nicht bestimmt, ob die kleinen Zellen von außen hinzugekommen sind — aktive

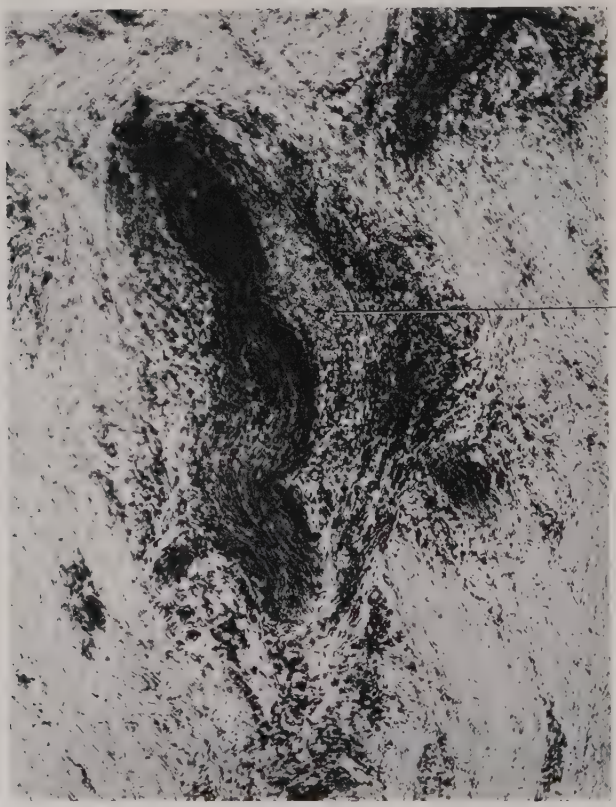


Abb. 4. Nerv aus dem Auerbachschen Plexus (Fall 1) mit kleinzelliger Infiltration im Perineurium (= *i*). Bielschowsky-Methode. 120mal vergrößert.

Einwanderung unspezifischer Bindegewebszellen — oder ob es Schwannsche Kerne sind, die sich an Ort und Stelle geteilt haben. Eine aktive Infiltration ist sicherlich beteiligt; denn sonst wären wohl häufiger Formen der Karyomitose zu sehen.

An manchen Stellen der Präparate scheint das ganze nervöse Gewebe hyperplastisch. Ihre Vermehrung übertrifft deutlich die physiologische Anhäufung von Ganglienzellen an den bestimmten Magenabschnitten (siehe Befund des Normalen).

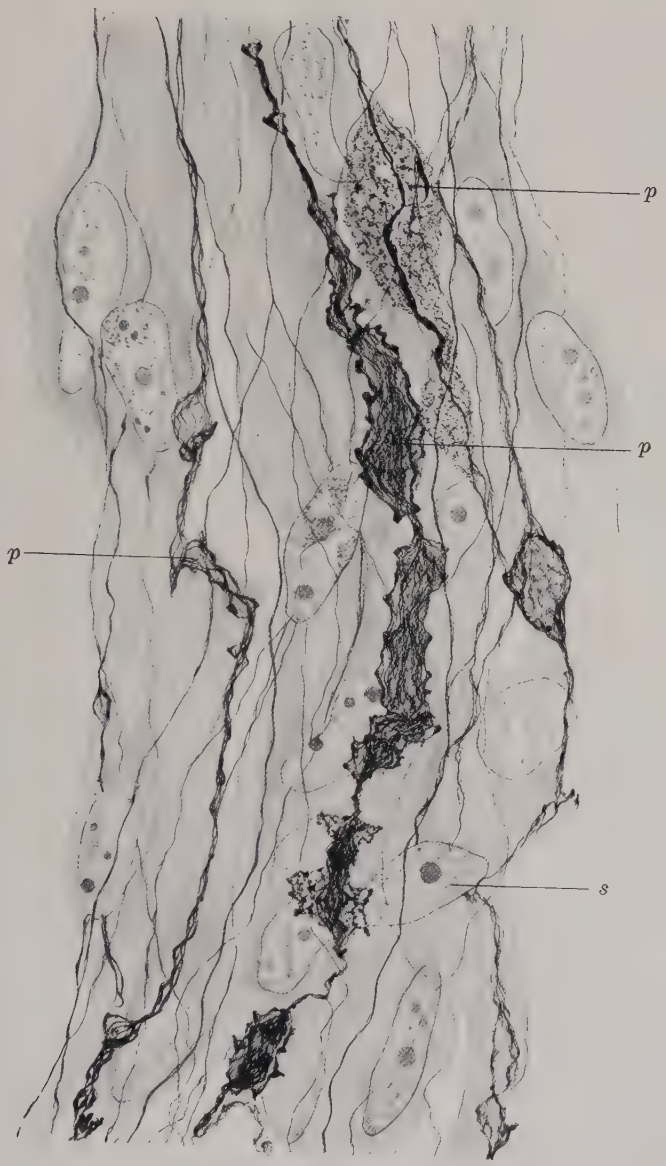


Abb. 5. Nervenfasern aus dem Auerbachschen Plexus. p = sehr dicke, pathologisch veränderte Nervenfasern; s = Schwannsche Kerne. Bielschowsky-Methode. 1800mal vergrößert; auf $^2/_3$ verkleinert.

Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes.

1. Im ganzen Magen sowie am Magenpförtner finden sich bei Pylorospasmus weder Muskel- noch Gefäßveränderungen.

2. Die Zellen und die Achsenzylinder des Auerbachschen Plexus sind auf die verschiedenste Weise degeneriert. Neben einzelnen Ganglienzelldegenerationen sind ganze Ganglien vollkommen zerstört.

3. Manche Ganglien sowie manche Nerven weisen kleinzellige Infiltrationen auf.

4. An einzelnen Stellen ist das nervöse Gewebe scheinbar über das physiologische Maß vermehrt.

Folgerungen aus der Untersuchung.

Dieser eindeutige Befund sowie die Tatsache, daß bei normalen Säuglingsmagen niemals so weitgehende Veränderungen wahrzunehmen sind, lassen es wohl zu, allgemeine Schlüsse zu ziehen. Sie sind vielleicht heute noch etwas unsicher, veranlassen aber möglicherweise zu weiteren Untersuchungen in der gleichen Richtung, so daß folgende sich daraus notwendig ergebende Theorie über die Entstehung des Pylorospasmus an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Bei den klinisch als Pylorospasmus in Erscheinung tretenden Erkrankungen handelt es sich jedenfalls manchmal um eine Anomalie im Sinne einer Struktur der Schleimhaut, wie sie *Landerer* beschrieb, oder auch im Sinne eines Muskeltumors (*Hirschsprung*). Diese Art der Entstehung ist eine sehr seltene, die auch gewiß nicht ohne operativen Eingriff heilbar ist. Sehr viel häufiger und allgemein als solche anerkannt sind die „Innervationsstörungen" nach *Pfaundler*. Diese Innervationsstörung sollte einen „*Spasmus*" hervorrufen, also eine *Mehrarbeit* der glatten Muskulatur. Die von Gegnern dieser Theorie der dauernden Mehrarbeit eingeworfene Frage, warum der Pylorus trotzdem nicht hypertrophiere, glaubte *Pfaundler* durch die Feststellung von *Fick-Horwath* (s. Einleitung) widerlegt. *Kestner* (1924) zeigt, daß der Pylorus sowie die Kardia des Magens ebensolche Tonusmuskulaturen sind wie der Schließmuskel der Muscheln. Ihr Ruhezustand in bezug auf Stoffwechsel und auch auf die Innervation ist also der *Verschluß*. Deshalb spricht *Ruhmann* vom Pylorospasmus als von einem *akinetischen Dauerzustand* des tonisch normalen Pförtnermuskels, den er durch den Begriff der „*Pylorotonie*" ersetzt wissen möchte. Das erhellt auch die immer etwas merkwürdige Feststellung, daß der Sympathicus intramural hemmend wirken solle (*Bickel* 1925). Man hatte nämlich das Eröffnen des Pylorus als Innervationshemmung angesehen, und da die angebliche „Hemmung" bei Exstirpation des Auerbachschen Plexus (*L. W. van Esveld* stellte ganglienfreie Muskelpräparate her) wegfiel, glaubte man, den intramuralen sympathischen Ganglien eine

andere Rolle zuschreiben zu müssen, als der Sympathicus im allgemeinen hat. Handelt es sich jedoch bei der Eröffnung ebenso um eine Reizung im Sinne der Übererregbarkeit und der Stoffwechselsteigerung, wie es *Rieder* und *Müller* in ihren Versuchen zeigen, so ist der Widerspruch aufgehoben. Nur so kann man sich vorstellen, daß bei *Degeneration* des größten Teiles des Auerbachschen Plexus, die einen weitgehenden *Innervationsmangel* des intramuralen Sympathicus bedeutet, zu dem *Ruhezustand* führt, der uns als „*Spasmus*" imponiert.

Wie steht es nun mit der Tatsache der *Hypertrophie* der gesamten Magenmuskulatur? Während der Pylorus als Schließmuskel in Ruhe seinen kleinsten Umfang annimmt, ist die Magenmuskulatur im nichtinnervierten Zustand schlaff. Handelt es sich nun bei Pylorospasmus nicht nur um eine *primäre* Degeneration der Ganglienzellen des Pylorus, sondern, wie die Befunde deutlich zeigen, ebenso um eine Degeneration der gesamten Magenganglien, so ist es leicht erklärlich, daß dieser schlaffe Magen schon bei geringer Mehrbelastung dilatiert. Diese *Dilatation* muß nun deshalb, weil der Muskel, um zu einem gewissen Kontraktionszustand zu kommen, mehr Arbeit zu leisten hat, zur *sekundären* Hypertrophie führen. Außerdem versucht der Magen auch durch gesteigerte Peristaltik, die ebenfalls zur Hypertrophie führt, den Pylorus zu eröffnen.

Die Kardia, die muskelphysiologisch dem Pylorus gleichzustellen ist, muß also ebenfalls an Innervationsmangel leiden, das heißt, zum *Verschluß* und damit reflektorisch zu dem klinischen Symptom des Erbrechens führen. Das erklärt uns, daß bei einem Fall nach Operation der Säugling trotzdem noch in gleichem Maße weiter erbrach. Wäre der Pylorus bei der Operation an einem kleinen Teil nicht ganz durchschnitten worden, so wären sicherlich noch andere Störungen (Incarceration usw.) die Folge gewesen. Der Säugling erholte sich jedoch bald danach durch die üblichen konservativen Behandlungen.

Wie stellen wir uns aber zur Frage der *Durchblutung? Leontowitsch* (1930) bezweifelt schon beim Normalen besondere Ganglienzellen für Blutgefäße. *Ph. Stöhr jr.* (1930) glaubt, daß der gesamte Gefäßapparat zweifellos mit den Nerven für die Zellen des betreffenden Erfolgsorgans aufs engste anatomisch verknüpft ist. So zeigt *K. A. Reiser* (1932) deutlich, wie gleiche Nervenfasern, die im Muskelgewebe das Terminalreticulum bilden, auch die zarten Geflechte für das Gefäßrohr abgeben. Mangeln also der Muskulatur Innervationsimpulse vom intramuralen Sympathicus, so doch sicherlich auch den dazugehörigen Gefäßen, und zwar Capillaren, Venen und Arterien. Man war immer erstaunt, wenn man dann den bei der Sektion häufig anämisch aussehenden Tractus egestorius und den Pylorus mikroskopisch untersuchte, keine Gefäßveränderungen zu finden. Auch hier handelt es sich wahrscheinlich um Verkleinerung des Volumens der lebenden Substanz, die durch

„Impulsausschaltung als Krampf erscheint" (*Müller-Rieder*). Die aus der Gefäßverengerung resultierende Anämie führt wiederum zu sekundärer Kontraktion der Muskulatur, d. h. der Pylorusverschluß wird gesteigert und die weiter daraus resultierenden krampfartigen Kontraktionen des Magens werden so stark, daß sie klinisch zu dem Befund der durch die Bauchwand sichtbaren Peristaltik führen. Der *Circulus vitiosus*, wie ihn *Pfaundler* durch erhöhte Reflexerregbarkeit verursacht glaubt, findet auch hierdurch seine Erklärung.

Ebenso verursacht auch die Anämie die von *Vollmer* und *Serebrijaki* (1926) erwähnte *Hypochlorhydrie* bei Pylorospasmus. *Vollmer* und *Serebrijaki* glaubten sie erklären zu müssen aus einer allgemeinen H- und Cl-Verarmung des Blutes. Sonderbar erschien *Vollmer* deshalb, daß er bei HCl-Therapie trotz Säurediurese (HCl wurde also gar nicht im Blut verwertet) eine Gewichtszunahme wahrnahm. Mir scheint es, daß durch die HCl-Gabe lediglich eine leichte Hyperämie erzeugt wird, die dann sekundär die Sekretion anregt und den Pylorus durch Erweiterung seiner Ringmuskulatur zur schlaffen Eröffnung bringt. (Die schlecht durchbluteten Stauungsmagen bei Herzinsuffizienz zeigen ja gleichfalls stets eine Hypochlorhydrie!)

Handelt es sich nun, wie wir sahen, bei der Pylorotonie um eine Nervendegeneration, so kann die *Therapie*, da wir die Nervendegeneration noch nicht anregen können, nur rein *symptomatisch* sein. Wir versuchen also die mangelnden neurogenen Impulse durch *lokale Reize* zu ersetzen. Dies versuchte man bereits (vielleicht unbewußt) durch sehr häufige Nahrungsaufnahme, die ja bekanntlich zu Hyperämie führt. Ebenso erreicht man es durch die vorhergenannte HCl-Therapie. Zu ergänzen wäre noch, ob man nicht die Hyperämie durch *lokale Abkühlung der Bauchhaut* nach Nahrungsaufnahme hervorrufen könnte. Auch *Proteinkörperinjektionen* führen zu Hyperämie. Ist die Hyperämie hierbei nicht einfach durch eine lokale Peritonitis hervorgerufen? Diese Therapie würde aber meiner Ansicht nach auf die Dauer einen zu großen Eingriff bedeuten und deshalb nicht anzuraten sein.

Die Wirkung des in der Bonner Klinik stets verwandten *Eumydrins* auf den Pylorus ist wie alle Atropinderivate eine tonuslösende (*Poulsson*, Lehrbuch der Pharmakologie). Dieser Effekt kommt wohl auf dem Weg der nicht zerstörten Ganglienzellen zustande. Ob die Angriffsstelle der Präparate an der Muskulatur selbst oder an den nervösen Endigungen ist, kann noch nicht geklärt werden, da es sich hier nach der Ansicht von *Ph. Stöhr jr.*, *Masson* und *Rieder*, ebenso auch von *Reiser*, um eine untrennbare anatomisch-physiologische Einheit von Muskelgewebe und Neuroplasma handelt.

Auf die *Sekretion* wirken die Atropinderivate derart, daß hauptsächlich die Wasserausscheidung eingeschränkt wird. Dadurch wird die

Hyperchlorhydrie kompensiert. Dies bezieht sich nicht nur auf die Drüsen der Magenschleimhaut, sondern auf sämtliche Körperdrüsen, ein sicherlich günstiger Allgemeineinfluß, da der pylorospastische Säugling durch sein häufiges Erbrechen an starker Wasserverarmung leidet. Weil die Drüsen im Versuch von Atropingabe auf lokale Reize noch reagieren, handelt es sich hierbei nur um eine *Lähmung des nervösen Apparates*. Ob es nun bei der schon vorhandenen starken nervösen Dysfunktion günstig ist, noch eine weitere Nervenlähmung zu verursachen, könnte in Frage gestellt werden.

Wie aber können wir uns die häufige Genesung der Säuglinge vorstellen? Wahrscheinlich ist, daß die noch nicht in diesem Alter entwickelten Ganglienzellen für die zugrunde gegangenen eintreten. Vielleicht auch spielt eine kompensatorische Hypertrophie des vorhandenen, noch gesunden Nervengewebes dabei eine Rolle. Diese Frage wäre zu lösen durch die Untersuchung des Magens eines im Alter an irgendeiner anderen Ursache Verstorbenen, der als Säugling sicher an Pylorospasmus erkrankt war.

Ist nun die Ätiologie des Pylorospasmus vollkommen geklärt? Die Frage ist zu verneinen. Wie und wann die Nervendegeneration zustande kommt, ist für uns noch unklar. Die intrauterine Entstehung gewänne an Wahrscheinlichkeit, wenn wir einen Neugeborenen fänden, der die gleichen Degenerationen im Auerbachschen Plexus zeigte.

Einer späteren Zeit bleibt es überlassen, die Umweltbedingungen für das nervöse Gewebe so zu gestalten, daß trotz der gegebenen Konstitution die Säuglinge nicht mehr am Pylorospasmus erkranken.

Literaturverzeichnis.

D'Amato u. *Marci*, Virchows Arch. **180**, 246 (1905). — *Bernstein, M. A.*, and *H. Tumpeer*, Amer. J. Dis. Childr. **24** (1922). — *Bickel*, Asher-Spiro **24**, 229 (1925). — *Boeke, J.*, Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33**, 233 (1933), 2. — *Boon v. Ochsée, M. A.* Neuritis pylorica bij Ulcus ventriculi et duodeni. Inaug.-Diss. Leiden 1932. — *van Esveld, L. W.*, Arch. f. exper. Path. **134**, 5 (1928). — *Freudenberg, E.*, Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Berlin: Julius Springer. — *Holsti, Östen*, Acta med. scand. (Stockh.) **76** (1931). — *Kestner*, Pflügers Arch. **205** (1924). — *Lawrentjew, R. I.*, Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 1 (1925). — *Masson, P.*, Amer. J. Path. **6**, 3 (1930). — *Ohno, Yukiso*, Beitr. path. Anat. **72**, 25 (1924). — *Okkels, Harald*, Acta path. scand. (Københ.) **4**, 2 (1927). — *Pfaundler*, Jb. Kinderheilk. **70** (1909). — *Reiser, K. A.*, Z. Mikrosk. **15**, 4 (1932). — *Rieder, W.*, u. *E. F. Müller*, Dtsch. Z. Chir. **231**, 10, 11 u. 12. — *Rössle, R.*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42** (1930). — *Sauer, Louis W.*, Amer. J. Dis. Childr. **27** (1924). — *Stöhr jr., Phillipp*, Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1928 — Z. Zellforsch. **12**, 66 (1931); **16**, 1 (1932). — *Vollmer* u. *Serebrijaki*, Z. Kinderheilk. **41**, 209 (1926). — *Wernstedt*, Arch. f. Anat. **1907**, 227; **1913**, 97 — Mschr. Kinderheilk. **6**, 65 (1907) — Jb. Kinderheilk. **65**, 674 (1907 — Mschr. Kinderheilk. **25**, 676 (1923).

Bonn a. Rh., Arndtstr. 5a.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Budapest.
Direktor: Prof. Dr. *E. v. Hainiss.*)

Ein geheilter Fall von an Diphtherie anschließendem Herzblock[1].

Von

Dr. **Paul v. Kiss.**

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 5. Dezember 1933.*)

3jähriger Knabe, am 28. X. 1930 aufgenommen. Seit 5 Tagen Fieber, Halsschmerzen. Serum wurde noch nicht gegeben. Lungen, Herz, Bauchorgane o. B. Beide Tonsillen, hintere Rachenwand und Gaumenbögen belegt. Im Rachenabstrich Diphtheriebacillen nachweisbar. An beiden Seiten des Halses schmerzhafte Drüsenschwellung. Blutdruck 92 mm Hg, im Urin reichlich Eiweiß. Das Elektrokardiogramm (s. Abb. 1, Fig. 1) zeigt Veränderungen nur in der III. Ableitung: T_3 ist negativ, R_3 gezahnt.

Behandlung: In 3 Tagen 100000 I.E. Serum, davon 40000 I.E. intravenös, das übrige intramuskulär. Am 5. Tag der Behandlung verschwand der Rachenbelag vollständig, doch blieb Eiweiß im Urin bis in die 5. Woche bestehen. — *Am 9. Tag der Krankheit* (1. XI.) treten am Elektrokardiogramm Veränderungen auf: In der I. Ableitung bekam S einen verhältnismäßig kleinen Ausschlag, R wurde recht hoch, in der III. Ableitung dagegen reicht S tief hinunter und R ist verhältnismäßig niedrig. Außerdem hat sich der *QRS*-Komplex in allen drei Ableitungen etwas verbreitert, auch änderte sich der Ablauf der *S-T*-Strecke in der Weise, daß der aufsteigende Ast von S die isoelektrische Linie ziemlich überragt und von dort in einer negativ-positiv verlaufenden Welle zu dem in einer Spitze endenden negativen T fortschreitet.

Das Elektrokardiogramm hat sich demnach entschieden dem Typus Laevogramm angeglichen. Die Ursache dieser Erscheinung kann in unserem Falle nur in der beginnenden Funktionsstörung des rechten Hisschen Schenkels gesucht werden.

Der Blutdruck — 96 mm Hg — blieb im großen und ganzen unverändert. Es wurde täglich 2 × 15 ccm 40proz. Dextroselösung intravenös angewendet, sowie täglich 3mal 1 Tablette *Epherit*[2] per os. — *Am 11. Tag der Krankheit* (3. XI.) Blutdruck — 98 mm Hg — unverändert. Perkussions- und Auskultationsbefund des Herzens normal. Das Elektrokardiogramm (s. Abb. 1, Fig. 2) ist vom Typus Laevogramm, der *QRS*-Komplex hat sich in allen drei Ableitungen noch mehr verbreitert, seine Äste sind aufgesplittert und verdickt. Die *S-T*-Strecke reicht in der I. und II. Ableitung tiefer als die isoelektrische Linie, so daß T_1 und T_2 in negativ-positiver Richtung biphasisch, T_3 negativ verläuft.

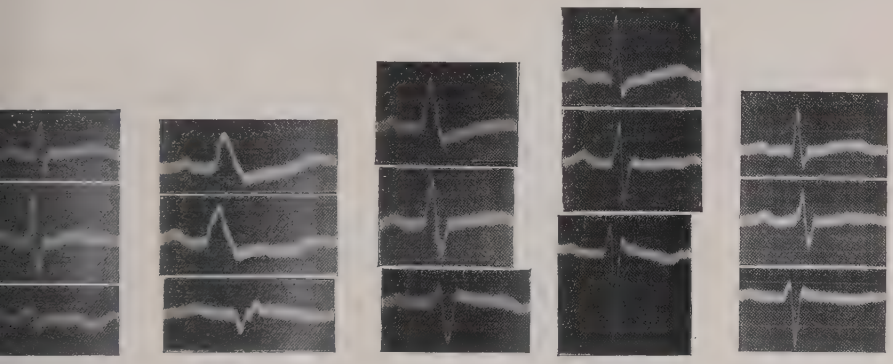
Auf Grund der Kurve nehmen wir die ausgesprochene Funktionsstörung des Hisschen Schenkels als bewiesen an.

Therapie: Vom 4. bis 13. XI., d. h. vom 12. bis 21. Tag der Krankheit täglich 20 ccm 40proz. Dextroselösung + 0,1 ccm Digipuratum intravenös verabreicht,

[1] Nach einer am 10. XI. 1933 im Budapester kgl. Ärzteverein gehaltenen Vorführung.

[2] Epherit ist ein synthetisches Racem-Ephedrin der Ungarischen Chinoin-Werke.

außerdem absolute Bettruhe. Patient durfte sich nicht einmal aufsetzen. *Am 5. Tag dieser Behandlung* (8. XI.) Perkussions- und Auskultationsbefund unverändert, Blutdruck senkt sich allmählich auf 76/62 mm Hg. Am Elektrokardiogramm bleiben die Veränderungen bestehen, hinzu kommt nur, daß *R* nunmehr in keiner Ableitung die Höhe von 5 mm erreicht. (12. XI.) Der Blutdruck ist noch immer gering, 74/65 mm Hg, das Elektrokardiogramm (siehe Abb. 1, Fig. 3) zeigt jedoch Zeichen der Besserung. Die Kurve besitzt noch immer die typischen Merkmale des Laevogramm, der *QRS*-Komplex wurde schmäler, die Äste von *R* sind nur mehr fein aufgesplittert und auch die *S-T*-Strecke nähert sich der Normale, obwohl *T* noch immer etwas zögernd *S* folgt. (13. XI.) Blutdruck unverändert 74/65 mm Hg. Das Elektrokardiogramm zeigt weitere Zeichen der Besserung: In der I. Ableitung erscheint — obwohl noch wenig ausgeprägt — *S*,



1. 2. 3. 4. 5.

Abb. 1. Die an verschiedenen Tagen der Krankheit aufgenommenen Elektrokardiogramme entsprechen je einer Herzrevolution. Von oben nach unten I., II., III. Ableitung. Die Zeitpunkte der Aufnahmen sind von links nach rechts fortschreitend: 1. am 5. Tag der Krankheit, 2. am 11. Tag der Krankheit vor der Digitalis- + Dextrose-Behandlung, 3. am 20. Tag der Krankheit und am 9. Behandlungstag, 4. am 23. Tag der Krankheit, 5. am 37. Tag der Krankheit.

in der III. Ableitung ist *R* sehr ausgeprägt; die Veränderung der *S-T*-Strecke besteht in der I. bis III. Ableitung noch immer.

Alle Arzneien wurden eingestellt und nur weitere absolute Bettruhe verordnet. Nach 2 Tagen, am 15. XI., *am 23. Tage der Krankheit erreichte der Blutdruck die ursprüngliche Höhe* von 95 mm Hg. Das Elektrokardiogramm (Abb. 1, Fig. 4) behält den Typus Laevogramm bei, doch ist der *QRS*-Komplex ganz schmal, die Schenkel kaum merklich aufgesplittert und die *S-T*-Strecke weicht von der Norm nur in der III. Ableitung ab. *Am 29. Tag der Krankheit* (21. XI.) hat das Elektrokardiogramm noch immer etwas vom Typus Laevogramm, T_3 ist noch negativ. Doch ohne Kenntnis des Vorhergegangenen könnten die elektrokardiographischen Abweichungen kaum noch für pathologisch gehalten werden. An diesem Tage gestatteten wir dem Kranken vorsichtig aufzustehen. Nach und nach brachte er immer längere Zeit außer Bett zu, *am 37. Tag der Krankheit war er schon den ganzen Tag außer Bett*, er spielte, lief herum. Das Elektrokardiogramm (siehe Abb. 1, Fig. 5) veränderte sich auf diese Belastung des Herzens insofern, als R_1 und R_2 etwas niedriger wurden obwohl sie die Höhe von 5 mm in beiden Ableitungen übertrafen. Auch die Negativität von T_3 war nunmehr im Verschwinden.

In Tab. 1 ist die Dauer von *Q-R* und *Q-S* dargestellt. Der Ausgangswert von *Q-R* betrug 0,025 Sekunden, in den kritischen Tagen hat sich dieser Zeit-

wert auf 0,075 Sekunden erhöht. Tab. 2 zeigt die Veränderungen der Ablaufszeiten in Prozenten. Als Ausgangswert betrachteten wir den am 5. Tage der Krankheit gemessenen Wert und setzten ihn bei der prozentuellen Umrechnung gleich 0. Im schwersten Abschnitt des Gesamtprozesses hat sich die Dauer von *Q-R* um 200%, die von *Q-S* um 100% verlängert.

Tabelle 1.
Zeitlicher Verlauf des *QRS*-Komplexes.

Tag der Krankheit	*Q-R*	*Q-S*
	in Sekunden	
5.	0,025	0,05
9.	0,03	0,075
11.	0,075	0,1
16.	0,06	0,1
20.	0,035	0,075
21.	0,03	0,075
23.	0,03	0,065
29.	0,025	0,051
37.	0,03	0,051

Tabelle 2. Die Verlängerung des zeitlichen Ablaufs des *QRS*-Komplexes in Prozenten ausgedrückt. Der Anfangswert ist 0 gleichgesetzt.

Tag der Krankheit	Verlängerung von	
	Q-R	*Q-S*
	in Prozenten	
5.	0	0
9.	20	50
11.	200	100
16.	140	100
20.	40	50
21.	20	50
23.	20	30
29.	0	2
37.	20	2

Demnach wurde in unserem Fall die im Anschluß an Diphtherie auftretende intraventrikuläre Leitungsstörung auf intravenöse Verabreichung von einer recht kleinen Dosis von Digitalis + Dextrose geheilt. Der Fall ist einerseits von Interesse, weil er beweist, daß bei entsprechender Vorsicht diese schwere Herzstörung, die, wenn sie an Diphtherie anschließend auftritt, fast immer einen tödlichen Ausgang hat, sich zurückbilden kann. Interessant ist er andererseits deshalb, weil er Daten liefert zur Indikation der mit Dextrose in kleinen Dosen kombinierten Digitalis.

Wir haben wiederholt darauf hingewiesen, wie vorsichtig man bei der Anwendung von Digitalis in Fällen von Diphtherie zu sein hat. Bei dieser Krankheit darf Digitalis nicht ohne elektrokardiographische

Kontrolle angewandt werden. Diese Vorsicht ist deshalb notwendig, weil Digitalis eine besondere Affinität zum Reizleitungssystem besitzt und in toxischen Dosen einen kompletten Block zustande bringen kann. Diese Wirkung steigert sich, wenn das Reizleitungssystem durch das Diphtherietoxin auch nur im geringsten Grade gelitten hat, denn in solchen Fällen kann auch die sonst therapeutische Dosis von Digitalis toxische Symptome auslösen und den latenten Block manifest werden lassen. Von den Gliedern des Reizleitungssystems ist der *Aschoff-Tawara sche* Knoten Digitalis gegenüber besonders empfindlich. Wenn das Diphtherietoxin diesen Teil auch nur im geringsten Grade schädigt, so verträgt der Kranke nicht einmal die kleinste Digitalisgabe und schon nach eintägiger Digitalisierung kommt der komplette Vorhof-Kammer-Block zustande, der beim Diphtheriekranken fast immer den Tod bedeutet.

Die Lage scheint anders zu sein, wenn — wie in unserem Fall — das Diphtherietoxin die tiefer liegenden Teile des Reizleitungssystems, also einen der intraventrikulär laufenden *His*schen Schenkel schädigt. Wir glauben, daß *die volle Digitalisdosis auch in diesen Fällen zu meiden ist*, doch wie unser Fall zeigt, kann eine mit Dextrose kombinierte *sehr kleine* Gabe Digitalis günstig wirken.

Es erhebt sich die Frage, wie die hier beobachtete günstige Wirkung der Digitalisierung in diesen Fällen zu erklären ist. Von einem Einfluß auf den Vagus kann nicht die Rede sein, da ja die Pulsfrequenz während und nach der Digitalismedikation sich nicht verminderte, auch kann eine Wirkung auf die Contractilität nicht angenommen werden, da ja der Blutdruck während der Behandlung auf ungefähr gleichem Niveau blieb und nur nach deren Abschluß, als die ausdrückliche Besserung des Leitungssystems schon seit Tagen bestand, wieder den Ausgangswert erreichte. Zur Erklärung des günstigen Einflusses von Digitalis nehmen wir zwei andere Einwirkungen an, und zwar einerseits die auf die Steigerung des Stoffwechsels des Myocardiums, andererseits die auf die Verengerung des Kranzadersystems abzielende Wirkung. Die gemeinsame Wirkung dieser beiden Faktoren ermöglicht es, den durch das Diphtherietoxin geschädigten Zellen des Herzens die angewandte Dextrose je besser auszunützen.

Zusammenfassung. Bei einem 3jährigen Kinde entwickelte sich an Diphtherie anschließend neben gesunder Vorhof-Kammer-Reizleitung allmählich eine intraventrikuläre Leitungsstörung, welche unter Kontrolle der täglich unternommenen elektrokardiographischen Untersuchung auf intravenöse Anwendung kleiner Dosen von Digitalis + Dextrose heilte. Wir suchen den Grund der günstigen Wirkung darin, daß dadurch die coronare Zirkulation und der Stoffwechsel des kranken Herzens in günstiger Richtung beeinflußt wurden.

Budapest VIII, Gólya u. Nr. 51.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Prof. Dr. *A. Reuss.*)

Über einen Fall von Arhinencephalie mit Störung der Wärmeregelung.

Von

Dr. **Eva Heschl,**

Assistentin.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 27. Dezember 1933.*)

Das seltene Bild der Arhinencephalie umfaßt eine Summe von Mißbildungen des Schädels und des Gehirnes, die die Lebensfähigkeit so schwer stören, daß diese Kinder meist bald nach der Geburt sterben.

Die wichtigsten kennzeichnenden Merkmale dieser Mißbildung sind nach *Goßmann* (Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler u. Schlossmann. 3. Aufl. **9**, Chirurgie des Kindesalters) kurz zusammengefaßt folgende: Falsche Medianspalte der Oberlippe, bedingt durch einen Defekt aller dem mittleren Stirnfortsatz entstammenden Gebilde; Nasenvorsprung wegen Fehlen des knöchernen, knorpeligen und häutigen Nasenseptums nicht vorhanden; Fehlen des Zwischenkiefers und daher meist mediane Kiefer-Gaumenspalte (wo dies nicht der Fall ist, haben sich die Maxillae bis zur Berührung ihrer Processus alveolares und palatini genähert); engstehende Orbitae mit Schrägstellung der Lider und Exophthalmus; Mikrocephalie mit vorzeitigem Nahtverschluß. Am Gehirn fehlende Teilung des Vorderhirnes mit unpaarem Ventrikel, Fehlen des Riechhirnes, mangelnde Differenzierung der Stammganglien. Außerdem meist noch weitere Mißbildungen an den Extremitäten und inneren Organen.

Wir hatten Gelegenheit, einen typischen Fall von Arhinencephalie, der sich trotz schwerer Mißbildungen durch eine große Resistenz auszeichnete, ungewöhnlich lange Zeit zu beobachten.

Das bei der Aufnahme 2 Tage alte Kind war eine Frühgeburt mit einem Geburtsgewicht von 2700 g. — Aufnahmebefund: Gewicht 2450 g, typische Frühgeburt, Haut schlaff, deutlich gelb gefärbt. Schädel klein, Umfang 33 cm, Fontanelle fast geschlossen; über dem linken Scheitelbein große Blutgeschwulst. Die Lidspalten schräg nach außen ansteigend. Deutlicher Exophthalmus. Von der Nase ist nur ein kaum vorspringender Hautzipfel ausgebildet, der keine Öffnung zeigt. Die Oberlippe ist in der Mitte etwa $1^1/_2$ cm weit gespalten, beiderseits begrenzt von wulstartigen Vorsprüngen. Durch den Spalt kommt man in eine median gelegene Öffnung, die in den Nasenraum führt. Dieser ist durch den normal ausgebildeten harten und weichen Gaumen von der Mundhöhle völlig abgetrennt (ein seltener Befund bei fehlendem Zwischenkiefer). Der Alveolarbogen ist nicht geschlossen.

Das Verhalten des Kindes entsprach seinem Entwicklungszustand und änderte sich während der Beobachtungszeit von nahezu 8 Wochen

nicht wesentlich. Das Kind lag dauernd teilnahmlos, fast unbeweglich im Bettchen, saugte nur schwach. Da wir eine Sondenfütterung vermeiden wollten, blieb die Trinkmenge sehr gering, durchschnittlich 200 g im Tag. Trotz des niedrigen Energiequotienten nahm das Kind nur von der 2. zur 3. Woche ab, hielt sich dann im Gewicht auf gleicher Höhe und zeigte zuletzt sogar einen kleinen Gewichtsanstieg. Ebenso hatte der plötzliche Übergang von Frauenmilch auf Kuhmilch, später eine beiderseitige Otitis und eine leichte Darmstörung, keine besonderen Krankheitserscheinungen zur Folge. Die *Wärmeregelung* jedoch versagte während der ganzen 8wöchigen Lebensdauer völlig, wie die beigegebene Kurve zeigt. Tagelang verzeichneten wir Temperaturen

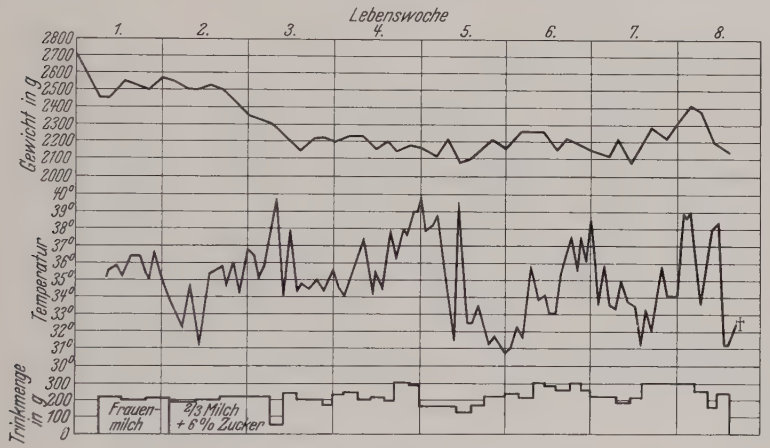


Abb. 1.

zwischen 32° und 34°, einmal fiel die Temperatur bis unter 31° ab! Äußere Wärmezufuhr blieb wirkungslos. Unvermittelt erfolgte dann ein Anstieg auf höhere Fieberwerte, trotzdem eine Überhitzung strenge vermieden wurde. Nach mehreren Fiebertagen kehrte das Kind ebenso unbegründet wieder auf die Untertemperatur zurück. Normale Werte wurden kaum jemals gemessen.

Das Kind erlag schließlich einer fast symptomfrei verlaufenden Pneumonie. In den letzten Wochen traten leichte, kurzdauernde Zuckungen der Extremitäten- und der Gesichtsmuskulatur auf.

Obduktionsbefund (Pathologisch-Anatomisches Institut, Prof. *Beitzke*): Mißbildung des Schädels, Pneumonie, Enteritis. Offenes Foramen ovale.

Die genauere Untersuchung des *Gehirnes*, die Prof. *Zingerle* in freundlicher Weise vornahm, ergab folgendes: Einblasiges Großhirn mit Fehlen der Riechnerven, rudimentärer und primitivster Hirnfurchung. Dorsal und ventral ist eine Mantelspalte angedeutet, die

sich jedoch über der Stirnkante nicht vereinigt. Fehlen des Balkens und der Fornices. Querovale, im Verhältnis zur Gehirnmasse sehr ausgedehnte, einheitliche Hirnhöhle, in deren hinterer Ausbuchtung beiderseits je ein fast walnußgroßer Höcker liegt, anscheinend die noch freiliegenden Linsenkerne. Deutlicher Hirnstamm mit Sehhügeln und hinterer Commissur, noch unverbunden mit den Linsenkernen. Fehlen der Plexus chorioidei. Der Hinterrand der Hemisphärenblase ist durch einen gelblich-weißen Ringwulst gebildet, der sich beiderseits am vorderen Sehhügelrand ansetzt. Hirnstamm und Kleinhirn sind gut ausgebildet, die Hirnnerven bis auf die Riechnerven vorhanden. In die vordere Mantelspalte zieht eine einheitliche Arterie, die sich nach hinten zu in 2 Arterien teilt, die in die angedeuteten Fossae Sylvii verlaufen. Die weichen Hirnhäute und alle Gefäße sind zart und dünn, das Gehirn blaß, in der Hirnsubstanz ist keine deutliche Abgrenzung zwischen Mark und Rinde zu erkennen.

Der an sich für Arhinencephalie völlig typische Fall erscheint vor allem durch das merkwürdige, schwankende Verhalten der Temperatur auffallend. Eine ähnlich unregelmäßige Kurve beobachtete *Feer*[1] bei einem Kinde mit schwerer Geburtsblutung im Halsmark. Auch dort versagte die physikalische und chemische Wärmeregelung, genau wie bei unserem Kinde, völlig. Die Ursache bildeten Blutungsherde im Halsmark. Da dieses in unserem Falle makroskopisch keine Veränderungen zeigte, darf man wohl die mangelhafte Ausbildung von übergeordneten Zentren als Grund der Fehlfunktion annehmen. Damit mag auch der geringe Energiebedarf in ursächlichem Zusammenhange stehen.

[1] Mschr. Kinderheilk. **22**, H. 2, 203.

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem Annastift Hannover-Kleefeld [Chefarzt: Prof. Dr. *Valentin*] und dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg.)

Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken.

Von

Hedwig und Wilhelm Blotevogel.

Mit 8 Textabbildungen und 7 Tabellen.

(Eingegangen am 10. Januar 1934.)

A. Einleitung.

Die alte ärztliche Erkenntnis von der Wichtigkeit der Konstitution des Menschen für das Auftreten oder den Ablauf bestimmter Erkrankungen hat in neuerer Zeit durch die moderne erbkundliche Forschung festere Grundlagen gewonnen. Schon *Hippokrates* sprach von „hereditärer Disposition". Damit meinte er, daß manche Menschen kraft einer ererbten Anlage zu bestimmten Leiden neigen. Die Konstitutionsforschung, wie wir sie heute betreiben, richtet ihr Augenmerk im wesentlichen auf Merkmale, die bei jedem Menschen vorhanden, eindeutig bestimmbar und gegenüber den Einflüssen der Außenwelt verhältnismäßig unwandelbar sind.

Ihren biologischen Sinn erfüllt die Konstitutionsforschung aber erst dann, wenn es gelingt, in Populationen Personengruppen mit bestimmten gemeinsamen Eigentümlichkeiten abzugrenzen, sie in hochgradige gegenseitige Wechselbeziehung zu stellen, und bei ihnen das Vorkommen anderer bisher nicht studierter Charaktere vorauszusagen. Zuweilen gelingt es dabei schon mit einem einzigen Merkmal, einwandfreie und zuverlässige Grundlagen zu gewinnen, um scharfe Grenzen zwischen den Bevölkerungskreisen zu erzielen. In den meisten Fällen aber ist es zweckmäßig, ja sogar erforderlich, einige weitere, aber immer möglichst wenige Merkmale heranzuziehen.

Versuchte man früher allein mit konstitutions-*anatomischen* Methoden (anthropologische Metrik, Stammbaumforschung) zum Ziel zu kommen, so bemüht man sich heute, durch konstitutions-*biologische* Methoden (Zwillingsforschung, Blutgruppenuntersuchung, Daktylogramm usw.) den Gesichtskreis wesentlich zu erweitern.

Nach diesen Gesichtspunkten haben wir bei der vorliegenden Untersuchung die Merkmale der Blutgruppe und des Daktylogramms ausgewählt, eine Merkmalgruppe, die wir vom konstitutions-physiologischen Standpunkt schon seit dem Jahre 1926 im Anatomischen Institut zu Hamburg als besonders aussichtsreich ins Auge gefaßt und verfolgt haben. Jene stellt ein mesenchymales invariantes Kennzeichen dar, das, wie

heute genügend gesichert erscheint, weder durch Krankheit noch auf irgendeine andere Weise beeinflußt werden kann. Die Papillarlinien gehören dem ektodermalen System an und erfüllen ebenfalls die Forderung der Invarianz, wenigstens was die Zeit des späteren Fetallebens bis zum Tode anbetrifft. Bewährt sich diese Auswahl bei einer Erkrankungsform, die, wie die Poliomyelitis, durchaus den Charakter einer Seuche hat und anscheinend wahllos Menschengruppen, die nach äußeren Merkmalen nicht einheitlich charakterisiert sind, erfaßt, so können wir mit einiger Sicherheit darauf rechnen, daß sie dem Arzt auch bei künftigen Erkrankungen ein brauchbares Hilfsmittel bei seinen Entschließungen liefern wird.

Wir fühlen uns um so mehr veranlaßt, gerade diese beidenMerkmale in den Vordergrund zu schieben, nachdem es *Hedwig Blotevogel* 1933 in ihrer Arbeit „Das Charakterbild der Neurofibromatose" zum erstenmal gelungen ist, nachzuweisen, daß der Aufbau einer individuellen Konstitutionslehre bei der Neurofibromatose auf Grund dieser beiden Merkmale möglich ist. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß bei der Neurofibromatose die Blutgruppe A und ein Zwischenformmuster der Papillarlinien, eine Zentraltaschenform, als besonderes Charakteristikum für den Neurofibromatosekranken anzusehen sind und auch bei der Abschätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit eine wesentliche Rolle spielen müssen.

Unter diesem Gesichtspunkt haben wir eine größere Anzahl Poliomyelitiskranker aus der Provinz Hannover untersucht, über die im folgenden berichtet werden soll.

Vorher aber ist es uns noch eine angenehme Pflicht, allen denen zu danken, die uns bei der Durchführung dieser Untersuchungen in außerordentlich freundlicher Weise unterstützt haben. Wir danken Herrn Prof. Dr. *B. Valentin*, Annastift Hannover-Kleefeld, nicht nur für die Überlassung des Materials, sondern auch für seine verständnisvolle Förderung, die er uns vor allem durch die zahlreichen klinischen Untersuchungen in langen Jahren immer wieder hat zuteil werden lassen; Herrn Prof. Dr. *H. Poll* für sein reges Interesse bei der theoretischen Durcharbeitung des Materials und viele wertvolle Vorschläge und Anregungen. Wir danken weiterhin ganz besonders Herrn Dr. *A. Lauer* vom Erbbiologischen Institut der Gesundheitsbehörde Hamburg für die unendliche Mühe, mit der er lange Zeit hindurch für uns die Blutgruppenuntersuchungen durchgeführt hat. Diese Hilfe war uns deshalb so wertvoll, weil die Blutgruppenbestimmungen hier in höchstem Grade zuverlässig erfolgten und weil wir gleichzeitig unsere eigenen Untersuchungen kontrolliert und bestätigt finden konnten; und nicht zuletzt Herrn stud. med. *H. Kirchmair*, der uns in entgegenkommender Weise seine Erfahrungen in der Auswertung der Daktylogramme zur Verfügung gestellt hat.

B. Material.

Voraussetzung für jedes erfolgreiche Arbeiten ist die strenge Beachtung des Gesichtspunktes der Reinheit des Ausgangsmaterials. Geschlecht, Rasse und gegebenenfalls auch das Lebensalter müssen unter allen Umständen berücksichtigt werden.

Zur Verfügung standen uns die Blutgruppen von 366 und die Fingerabdrücke von 282 Poliomyelitiskranken im Alter von $^1/_4$ bis etwa 35 Jahren. Das Material stammt aus verschiedenen Teilen der Provinz Hannover. Sämtliche untersuchten Patienten sind von Prof. *Valentin* persönlich untersucht, wodurch uns eine Gewähr für eine unbedingt richtige Diagnose gegeben ist.

Die Patienten waren teils im Annastift Hannover-Kleefeld in Behandlung, teils wurden sie Prof. *Valentin* in seiner Eigenschaft als Landeskrüppelarzt der Provinz Hannover auf den regelmäßig stattfindenden Terminuntersuchungen vorgestellt. Es handelt sich bei allen Patienten nur um Personen, die eine schwere Affektion mit bleibenden Lähmungen durchgemacht haben. Frische Fälle von Poliomyelitis sind nicht von uns untersucht worden, sondern nur solche, bei denen sich als Krankheitsfolge eine orthopädische Behandlung als notwendig erwies.

Da von uns nur Blutgruppe und Fingerabdruck untersucht wurden, also invariante Merkmale, war der Zeitpunkt der Untersuchung, die sich auf mehrere Jahre erstreckte, gleichgültig. Ausgenommen wurden von dem Material alle Leute mit nicht deutschem Namen oder von nachweisbar nicht hannoverscher Abstammung, so daß das Material, wenn auch nicht im strengen Sinne rassisch einwandfrei, doch dem Durchschnitt der Provinz Hannover entspricht. Zudem stammt der größte Teil der Kranken nicht aus dem Stadtgebiet Hannover mit seiner naturgemäß rassisch ungleichen Bevölkerung, sondern aus den Landbezirken der Provinz.

Auf eine Besonderheit sei bei dieser Gelegenheit gleich hingewiesen. Unter den untersuchten Patienten befanden sich 2 Paar eineiige Zwillinge, von denen bei dem einen Zwilling deutliche Veränderungen nach der Poliomyelitis zurückgeblieben waren, während bei dem anderen Zwilling eine Infektion nicht nachzuweisen war. Die Eineiigkeit der Zwillinge war in beiden Fällen durch die üblichen biologischen Methoden gesichert. Über diese und andere Zwillinge, von denen nur einer erkrankt war, wird *Hedwig Blotevogel* demnächst an anderer Stelle berichten.

Als Bezugsmaterial dienten:

Für die Blutgruppenuntersuchungen die Angaben von *P. A. Schmitt* (1931) an 3500 Personen mit deutschem Namen aus Hannover und Umgegend;

für die Fingerabdrücke Hamburger Schulknaben und Hamburger Schulmädchen, über die *Kirchmair* (1933) in seinen Arbeiten berichtet hat;

für die Korrelation zwischen Blutgruppe und Daktylogramm 175 männliche und 82 weibliche Hamburger Studierende, die uns Prof. *Poll* aus seinem noch nicht veröffentlichten Material zur Verfügung stellte.

C. Die konstitutionellen Merkmale der Poliomyelitiskranken.

1. Die Verteilung der Blutgruppen.

Über die Verteilung der Blutgruppen bei den Poliomyelitiskranken liegen im Schrifttum einige Angaben vor, die deshalb erwähnt werden müssen, weil sie teils mit unseren Ergebnissen weitgehend übereinstimmen, teils ihnen aber auf den ersten Blick zu widersprechen scheinen.

Zeitlich geordnet sind in folgenden Arbeiten Blutgruppenbefunde bei Poliomyelitis erwähnt:

Schrifttum.

1929 berichten *Manicatide, Bratescu* und *Rusescu* über ihre Beobachtungen bei der ersten Kinderlähmungsepidemie 1927 in Rumänien. Sie haben im ganzen 170 Fälle auf Blutgruppen untersucht, geben aber nur an, daß die Kranken speziell der Gruppe I und II angehörten, ohne Angaben über das Bezugsmaterial oder die Art der Klassifikation zu machen.

Im selben Jahre machen *Marinesco, Manicatide* und *State-Draganesco* in den Annales de l'Institut Pasteur erneut Angaben über diese Epidemie. Bezüglich der Blutgruppen findet sich nur folgende Bemerkung: „Es erscheint wahrscheinlich, daß die individuelle Konstitution bei dieser Erkrankung eine Rolle spielt. Um diesen Faktor festzulegen, haben wir mit Dr. *Rosiano* die Blutgruppenreaktion bei 55 Kranken untersucht und ein Überwiegen der Gruppen II und IV festgestellt." Auch hier fehlen wiederum Angaben über Bezugsmaterial und über die Art der Klassifikation. Gemeint ist wahrscheinlich in der ersten Arbeit die Klassifikation nach *Jansky,* bei der die Gruppe I unserer Gruppe O, die Gruppe II unserer Gruppe A entspricht; in der zweiten Arbeit die Einteilung nach *Moß,* in der II wiederum der Blutgruppe A und IV der Blutgruppe O gleichzusetzen sind.

1931 berichtet *Foa* (zitiert nach *Jungeblut* und *Smith*) über Blutgruppenuntersuchungen an 22 Kindern bei einer Epidemie in Italien. Er fand dabei eine deutliche Zunahme von A und eine bemerkenswerte Abnahme von B unter den Poliomyelitiskranken. Sein Bezugsmaterial — 234 normale Personen der gleichen Gegend — zeigte folgende Blutgruppenverteilung: O = 41,8, A = 43,5, B = 11,5, AB = 3%. Wegen des geringen Poliomyelitismaterials ist es uns aber nicht möglich, dieses Material zu verwerten.

Die ersten genaueren Angaben über die Blutgruppenverteilung bei der Poliomyelitis finden sich in der Étude de l'épidémie de poliomyélite du département du Bas-Rhin von *Levaditi, Schmutz* und *Willemin.* Im Rahmen dieser Arbeit berichten *Kossovitch* und *Grootten* über ihre Untersuchungen anläßlich einer Epidemie im Jahre 1930 im Elsaß. Sie kommen bei 78 untersuchten Kindern zu folgenden Resultaten:

Gruppe A	= 56% (39,6%)	Gruppe AB	= 0% (5,6%)
Gruppe B	= 14,5% (16,9%)	Gruppe O	= 29,1% (37,7%)

Die in Klammern beigefügten Zahlen stellen das Bezugsmaterial, d. h. die Verteilung der Blutgruppen in der elsässischen Bevölkerung dar. Von den Verfassern wird Wert auf die Feststellung gelegt, daß unter ihrem Material nicht ein einziger AB-Fall vorkomme. Wir möchten schon gleich an dieser Stelle darauf hinweisen, daß es sich nur um einen Zufallsbefund handeln kann, da von fast allen späteren Autoren und auch von uns AB-Fälle beobachtet worden sind. Ferner kann der wahrscheinliche Wert bei einem Nullergebnis von 78 Fällen noch immerhin bis zu 10,2% im äußersten Falle betragen. Weiterhin sei auch jetzt schon erwähnt, daß diese Zahlen im

Gegensatz zu denen der nachgenannten Autoren, insbesondere auch im Gegensatz zu unseren Befunden stehen. Wir haben die angegebenen Zahlen rechnerisch durchgearbeitet und sind dabei zu dem Ergebnis gekommen, daß das Material zu klein ist, um mit Sicherheit Schlüsse daraus ziehen zu können. Trotzdem lassen wir es dahingestellt, ob etwa regionäre Verschiedenheiten doch bei der Poliomyelitis eine so ausschlaggebende Rolle spielen können, daß grundsätzliche Abweichungen der Blutgruppenverteilung von den Befunden, wie *Jungeblut* und *Smith* und wir sie mitteilen, auftreten können.

Über ein größeres Material von Poliomyelitiskranken berichten dann *Jungeblut* und *Smith* 1932. Untersuchungen an 208 Patienten aus der Epidemie von 1916 in New York ergaben folgendes Resultat:

Blutgruppe O = 51,9% (45,6%)	Blutgruppe B = 5,6% (14 %)
Blutgruppe A = 35,1% (35,7%)	Blutgruppe AB = 7,4% (4,7%)

Die in Klammern zugefügten Zahlen beziehen sich auf die Blutgruppenverteilung innerhalb der New Yorker Bevölkerung.

Weitere Untersuchungen an 125 Fällen aus den Epidemien von 1916 und 1931 zeigten ähnliche Befunde.

Gegenüber der Norm fanden diese Autoren also eine deutliche Erhöhung von O und eine geringe Erniedrigung von A und B. Bei diesen Untersuchungen soll die Sonderstellung der Poliomyelitiskranken noch deutlicher zum Vorschein kommen, wenn das Lebensalter der Fälle berücksichtigt wurde. Bei Kindern von über 5 Jahren soll die Abweichung besonders auffällig sein.

Weiterhin wurde im Jahre 1932 von *Shaw, Thelander* und *Kilgariff* über Blutgruppenuntersuchungen an Poliomyelitiskranken anläßlich einer Epidemie in San Franszisco berichtet. Es wurden 100 Patienten untersucht und mit 100 gesunden Individuen verglichen. Diese Arbeit, die selbstverständlich wegen des geringen Zahlenmaterials mit hohem mittlerem Fehler behaftet ist und daher auch nur mit Vorsicht verwandt werden darf, zeigt folgendes Ergebnis:

Blutgruppe O = 57% (43%)	Blutgruppe B = 6% (11%)
Blutgruppe A = 37% (43%)	Blutgruppe AB = 0% (3%)

Das Fehlen von AB in dieser Zusammenstellung bei den Poliomyelitisfällen dürfte angesichts der geringen Zahl der untersuchten Patienten auf Zufall beruhen. Es läßt sich nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung noch ein Wert von 8,3% im äußersten Falle erwarten. Im übrigen gehen die Abweichungen von der Normalverteilung hier aber in derselben Richtung, wie sie von *Jungeblut* und *Smith* und uns gefunden worden ist.

Bei dem Material der amerikanischen Autoren ist noch auf einen Punkt hinzuweisen, nämlich auf die starke Rassenmischung, wie wir sie in den Ländern der Vereinigten Staaten vor uns haben. Daß die Autoren auch diesen Umstand beachten, geht aus einem Brief von Dr. *Jungeblut* vom 1. 3. 33 hervor, in dem er diesen Faktor bei der Beurteilung seiner Resultate hinreichend in Rechnung stellt.

Zu der Annahme einiger der obengenannten Autoren, daß die Gruppe AB bei der Poliomyelitis nicht vorkomme, macht *Reiner Müller* 1933 eine kurze Bemerkung, in der er darauf hinweist, daß anläßlich einer gerichtsärztlichen Untersuchung bei einem Fall, bei dem frühere Poliomyelitis verzeichnet war, sich die Blutgruppe AB vorgefunden habe.

Daß trotz aller dieser Hinweise heute noch nicht alle Autoren von der Bedeutung der Konstitutionsfaktoren, insbesondere der Blutgruppe bei der Poliomyelitis überzeugt sind, zeigt ein Referat von *Krause* in der Münch. med. Wschr. 1933: „Es ist behauptet worden, daß bestimmte Blutgruppen zu einer größeren Zahl

von Poliomyelitisinfektionen geführt hätten als andere. Auf Grund erneuter Untersuchungen an mehr als 100 Poliomyelitisrekonvaleszenten kann ich diese Angabe nicht anerkennen. Sicher ist es falsch, daß Poliomyelitiskranke unter der Blutgruppe AB nicht vorkommen. Über unsere erneuten Untersuchungen wird Herr Dr. *Hatzky* nächstens nähere Mitteilung machen."

In der inzwischen erschienenen Arbeit von *Hatzky* wird über 131 Kranke aus verschiedenen Kliniken der Universität Münster und aus einer Reihe westfälischer Krüppelheime berichtet. Folgende Verteilung wurde gefunden.

Blutgruppe O = 38,2% (43,4%)	Blutgruppe B = 16,8% (6,8%)
Blutgruppe A = 43,5% (46,6%)	Blutgruppe AB = 1,5% (3,2%)

Zu dieser Arbeit ist zu bemerken, daß erstens eine Sichtung des Materials nach rassischen Gesichtspunkten, wie wir sie durchgeführt haben, nicht vorgenommen wurde und zweitens das Bezugsmaterial nicht in jeder Richtung dem Krankenmaterial entspricht.

Eigene Beobachtungen.

Unsere Untersuchungen über die Blutgruppen der Poliomyelitiskranken wurden im Jahre 1928 begonnen und systematisch bis zum Anfang November 1933 fortgeführt. Wir möchten diesen Zeitpunkt festlegen, um darauf hinzuweisen, wie gleichzeitig und unabhängig voneinander in verschiedenen Ländern sich das Interesse für dieses Problem bemerkbar machte.

Die Blutgruppenuntersuchung sämtlicher 366 Poliomyelitiskranker erfolgte nach der Reagensglasmethode von *Schiff*. Etwa 100 Fälle wurden von *Hedwig Blotevogel* in Hannover untersucht, wobei an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Miessner*, der hierfür einen Arbeitsplatz im Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover zur Verfügung gestellt hatte, gedankt sei. Alle übrigen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. *Lauer* in Hamburg (s. oben) ebenfalls nach der Reagensglasmethode von *Schiff* ausgeführt. Da diese Proben eingeschickt wurden, ereignete es sich oft, daß bei einzelnen Patienten die Blutgruppe mehrfach bestimmt wurde. Wir waren für solche Zufälligkeiten dankbar, da wir auf diese Weise eine Kontrolle unserer Ergebnisse erhielten.

Wir haben uns dabei auf die vier klassischen Blutgruppen O, A, B, AB beschränkt, weil zu Beginn unserer Untersuchungen (1928) die neu gefundenen Gruppen M, N und P noch nicht so weit gefördert waren, um praktisch angewandt werden zu können.

Die Blutgruppen unserer 366 Poliomyelitiskranken verteilen sich wie folgt:

Tabelle 1. Verteilung der Blutgruppen bei 366 Poliomyelitiskranken aus der Provinz Hannover.

	O	A	B	AB
Poliomyelitiskranke 366	194 53,02±2,6%	127 34,7±2,56%	25 6,84±1,33%	20 5,44±1,18%
Provinz Hannover 3500 (nach *P. A. Schmitt*)	1449 41,4 ±0,83%	1519 43,4±0,82%	354 10,1 ±0,55%	178 5,1 ±0,37%

Man sieht schon auf den ersten Blick, als wichtigstes Ergebnis in der Tabelle, daß die Blutgruppenverteilung sowohl nach der Seite der Blutgruppe O wie nach A merklich von der Norm abweicht.

Wir pflegen aus Grundsätzen, die man als gestalttheoretisch oder melistisch bezeichnet, zweierlei Vergleichsmethoden durchzuführen. Wir haben erstens ein Interesse an den A-Menschen als solchen, den Nullern usw., und weiter interessieren wir uns zweitens für die Frage nach der genischen Disposition der untersuchten Teilbevölkerung.

Es ergibt sich nun nach der Vergleichsmethode mit Hilfe des mittleren Fehlers und der Prüfung mit Hilfe der Echtheitstafel von *Poll* und *Wiepking*, daß die Nullkranken gegenüber der Norm echte Unterschiede aufweisen. Der errechnete Wert ist $E = 4{,}23$, das entspricht einer Sicherheit $W = 1:50\,000$. Nicht ganz so hoch liegen die Zahlen bei einem Vergleich der A-Kinder. Hier ergibt sich $E = 3{,}3$, d. h. eine Sicherheit von 1 : 1100, eine Zahl, die aber noch als vollkommen ausreichend betrachtet werden muß. Diese Zahlen geben uns das Recht zu dem Schluß, daß Abweichungen sowohl in bezug auf die Blutgruppe A als auch in bezug auf die Blutgruppe O mit Sicherheit vorhanden sind. Dagegen läßt sich über die Gruppen B und AB nichts Zuverlässiges aussagen. Sie bleiben infolge der geringen Zahlen bei unseren Betrachtungen außer acht, bis das hannoversche Material auch in dieser Hinsicht einmal zu brauchbarer Höhe angewachsen ist.

Die quantitative Verschiebung zwischen den Anteilen der beiden Blutrassen kennzeichnet sich in ihrer Eigenart dahin, daß nicht etwa die Zunahme von O durch die Abnahme von A in einfacher Weise aufgewogen wird. Vielmehr überwiegt der Zuwachs der Blutgruppe O um etwa 3% den Abfall der Gruppe A. Das Fehlen der 3% müßte sich in den Werten der Blutgruppen B und AB bemerkbar machen, ist hier für uns aber nicht erkennbar, da die Gesamtzahlen dieser beiden Blutgruppen zu gering sind.

Das weitere Interesse an dem Ergebnis der Untersuchung liegt in der Frage: Sind nicht, wie bisher, Klasse für Klasse betrachtet, sondern nach der Gesamtheit der Blutgruppenverteilung Unterschiede gegenüber der Bevölkerung der Provinz Hannover nachweisbar? Es handelt sich dabei um die Frage, ob in der Bevölkerung der Poliomyelitiskranken vom Reichs- oder hannoverschen Durchschnitt abweichende Blutgruppenverteilung angetroffen wird. Die Bestimmung dieser Unterschiede erfolgte ebenfalls nach der Echtsheitstafel und führte zu dem Ergebnis, daß mit einer Echtheit $E = 1{,}6$, d. h. mit einer Sicherheit von 1 : 9 angenommen werden darf, daß tatsächlich in bezug auf die Verteilung der beiden Hauptblutgruppen A und O insgesamt Unterschiede gegenüber dem Bezugsmaterial vorhanden sind.

Bei unseren Ergebnissen können wir den Umstand ausnutzen, daß sie in drei zeitlich aufeinanderfolgenden, aber unabhängigen Reihen

gewonnen worden sind. Hierbei läßt sich die sehr zuverlässige und eindrucksvolle Methode anwenden, die Untersuchungsreihen mit Hilfe der Variationsrechnung zu vergleichen.

Tabelle 2. Ergebnisse der Blutgruppenuntersuchungen an Poliomyelitiskranken in der Provinz Hannover zu verschiedenen Zeitpunkten.

	O	A	B	AB
Bis Dezember 1932	84	52	10	10
156 Fälle	53,9 ±3,59%	33,3 ±3,57%	6,4 ±1,9%	6,4 ±1,9%
Bis Juli 1932	161	105	31	19
306 Fälle	52,61±2,85%)	34,21±2,71%	6,97±1,45%	6,21±1,37%
Bis November 1932	194	127	25	20
366 Fälle	53,02±2,6%	34,7 ±2,56%	6,84±0,55%	5,1 ±0,37%

Aus der geradezu überraschend geringen Schwankungsbreite der Prozentwerte geht hervor, daß es sich bei der Beziehung zwischen der Poliomyelitis und der Blutrasse in der Provinz Hannover um eine recht zuverlässig feste Wechselbeziehung handelt. Der Variationskoeffizient dieser drei Untersuchungen beträgt nämlich nur $v = 1{,}63$.

Wir haben uns weiter die Frage vorgelegt, ob bei der Beziehung zwischen Kinderlähmung und bestimmten Blutgruppen das Geschlecht eine Rolle spielt. Zu diesem Zwecke haben wir das Material nach Geschlechtern aufgeteilt und nachstehende Verteilung gefunden:

Tabelle 3. Ergebnisse der Blutgruppenuntersuchungen an Poliomyelitiskranken der Provinz Hannover, getrennt nach Geschlechtern.

	O	A	B	AB
Poliomyelitiskranke Knaben	94	65	16	10
185	50,82%	35,14%	8,63%	5,41%
Poliomyelitiskranke Mädchen	100	62	6	10
181	55,25%	34,25%	4,97%	5,53%

Ein Blick auf die vorstehende Tabelle genügt, um zu zeigen, daß das Geschlecht auf die Empfänglichkeit gegenüber Poliomyelitis keinen Einfluß hat. Von den 366 erkrankten Kindern waren 185 Knaben und 181 Mädchen. Innerhalb der beiden Geschlechter ist bekanntlich die Blutgruppenverteilung dieselbe wie beim Gesamtmaterial, und genau gleiches Verhalten (natürlich innerhalb der Fehlergrenzen) spiegelt unsere Tabelle bei den Kranken wieder. *Das Geschlecht spielt also bei der Infektion mit Kinderlähmung keine Rolle.*

Bezüglich der Literaturangaben, daß die Gruppe AB nicht vorkomme, weisen wir kurz darauf hin, daß diese Blutgruppe bei unserem Material nicht nur vorhanden ist, sondern sogar in derselben Größenordnung wie bei der Norm erscheint.

Von *Jungeblut* und *Smith* ist, wie oben bereits erwähnt, die Frage aufgeworfen, ob das Lebensalter bei der Verteilung der Blutgruppen der an Poliomyelitis erkrankten Kinder dahingehend wesentlich sei, daß die Verminderung der einen Blutgruppe und dadurch bedingt die Zunahme der anderen so zu erklären ist, daß in jugendlichem Alter die Kinder der einen Blutgruppe, in unserem Falle A, in erhöhtem Maße sterben.

Zu dieser Frage können wir deshalb nicht endgültig Stellung nehmen, weil uns von unseren Patienten das Lebensalter nicht in jedem Falle genau bekannt ist. Wir glauben nicht, daß die Verschiebung gegenüber der Norm durch eine größere Sterblichkeit der A-Kinder unter 5 Jahren zu erklären ist, sondern sind der Ansicht, daß die Blutgruppe O einen der die Infektion mit Poliomyelitis begünstigenden Konstitutionsfaktoren darstellt. Dagegen hat man den Eindruck — mehr läßt sich allerdings darüber nicht sagen —, daß die an Poliomyelitis erkrankten A-Kinder sich zwar im Ablauf und Ausgang der Infektion selbst nicht wesentlich von den O-Kindern unterscheiden, daß sie aber den Noxen der Außenwelt gegenüber weniger widerstandsfähig sind als die Nuller. Interkurrente Krankheiten pflegen bei den A-Kindern im späteren Lebensalter plötzlicher aufzutreten, schwerer zu verlaufen und öfter letal zu enden.

Zusammengefaßt erblicken wir das wichtigste Ergebnis unserer Blutgruppenuntersuchung an Poliomyelitiskindern darin, daß *die Blutgruppe O gegenüber der Blutgruppe A einen Faktor für die Anfälligkeit gegenüber dieser Infektion* darstellt.

2. Die Verteilung der Fingerlinienmuster.

Die Realität konstitutioneller Unterschiede läßt sich noch an einer weiteren Reihe von Merkmalen kontrollieren. Reicher gegliedert als die Serie der Blutgruppe ist die Merkmalreihe des Daktylogramms. Fingerlinienmuster werden nach Wirbel, Schleife und Bogen unterschieden. Des besseren Verständnisses halber seien zunächst diese drei Hauptformen im Bild wiedergegeben.

Bogen Schleife Wirbel

Abb. 1. Grundformen der Fingerlinienmuster.

Schrifttum.

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Daktylogramm und anderen somatischen Merkmalen sind bisher nur in sehr geringem Maße durchgeführt. Die meisten Beobachtungen sind naturgemäß am Material des Erkennungsdienstes gemacht, da dieses in der größten Menge und am leichtesten zugänglich ist. — Weiter wurden die Beziehungen zwischen Fingerlinienmuster und Rasse, Geschlecht und, allerdings erst in geringem Maße, einzelnen konstitutionellen Erkrankungen untersucht.

Da es zu weit führen würde, auf die gesamte Literatur einzugehen, so seien hier nur einige wesentliche Arbeiten erwähnt.

1914 berichtet *Poll* über die Rolle der Papillarmuster bei Vererbung und Konstitution („Über Zwillingsforschung als Hilfsmittel menschlicher Erbkunde"). Hier wird zunächst die bis dahin erschienene Literatur zusammengestellt, weiterhin über die Daktylogramme von 84 Zwillingen und 2 Drillingsgeschwistern berichtet.

1922 referiert *K. Bonnevie* über die Erblichkeit der Papillarmuster. Nach ihren Untersuchungen hat sich die Annahme der Erblichkeit vollauf bestätigt. 1921 und 1922 findet *Poll* Unterschiede in der Verteilung der Papillarmuster nach Geschlecht, Alter und Geisteszustand. Die Anzahl der untersuchten Personen ist beträchtlich: 3844 Geistesgesunde und 1508 Geisteskranke (Schwachsinnige und Schizophrene). *Poll* mutmaßte, sich durch Beobachtung der elterlichen Fingermuster genodiagnostisch über die Gefahrenklasse zu äußern, in die die Kinder eines Ehepaares hinsichtlich ihrer Idiotiegefährdung z. B. hineingehören.

1928 stellen *Blümel* und *Poll* Untersuchungen über Geisteskranke im Vergleich mit Geistesgesunden in erheblichem Maße an.

Poll gibt 1928 mit sehr großem Material wichtige Aufschlüsse über die Erbnatur der Papillarmuster („Seltene Menschen"). Weiter stellt *Poll* 1928 fest, daß man gezwungen ist, die Menschen einer einzelnen Gemeinschaft, einer Rasse, eines Geschlechtes dahin zu charakterisieren, daß sich bei ihnen die Neigung, Wirbel-, Schleifen- oder Bogenmuster zu bilden, von Generation zu Generation überträgt.

1929 bringen *Lauer* und *Poll* einen Beitrag zur Vaterschaftsbestimmung mit Hilfe der Papillarmuster. Das Verfahren gestaltet sich in der Regel so, daß man aus den Fingerabdrücken der Kindesmutter und des angeblichen Vaters unter Benutzung eines angegebenen Maßstabes die biologische Äquivalenzbreite für die (genisch bedingten) Muster aller für diese Elternkombination möglichen Kinder ermittelt.

Über die Asozialen arbeiteten ferner *Gercke* und *Poll* (1932). Es wird über eine Verminderung des Geschlechtsunterschiedes bei Geisteskranken und Kriminellen berichtet.

1933 berichtet *Kirchmair* in zwei Arbeiten über Rassemerkmale und Sexualdifferenzen. Es haben sich einwandfrei deutlich typische Rassen- und Geschlechtseigentümlichkeiten ergeben.

Zur Klärung des Charakterbildes einer Krankheit hat 1933 *H. Blotevogel* sich erstmalig in ihrer Arbeit über die Neurofibromatose des Daktylogramms bedient. Schon bei flüchtiger Betrachtung der Fingerabdrücke fiel auf, daß eine an sich seltene Zwischenform zwischen Wirbel und Schleife, eine sog. Zentraltasche, häufig auftrat. Bei den Gesunden der Familie wurde diese Form überhaupt nicht beobachtet, so daß auch hier wiederum die genische Bedingtheit des Daktylogramms klar zutage trat.

Methodik.

Zu einer Analyse in daktylographischer Hinsicht bedient man sich am besten der Manuar- bzw. Bimanuarmethode, wie sie von *Poll* angegeben und von seinen Schülern weiter ausgearbeitet worden ist. Die Methode besteht darin, daß zunächst in einem Dreieckskoordinatensystem auf der horizontalen und vertikalen Kathete angegeben wird, wieviel Finger der Individuen mit Bogen, Wirbeln oder Schleifen in entsprechender Anzahl versehen sind. Am zweckmäßigsten erfolgt die Eintragung so, daß auf der vertikalen Kathete die zunehmenden Wirbelzahlen, auf der horizontalen die zunehmenden Bogenzahlen eingetragen werden. Durch Addition auf 10 beim Bimanuar und 5 beim Manuar ergibt sich jeweils die Anzahl der Schleifen. Jedes Feld ist damit durch die Abszisse und Ordinate genau gekennzeichnet, und weist ein Individuum beispielsweise vier Wirbel und zwei Bogen auf, so muß es im Bimanuar mit vier Schleifen auf 10 ergänzt werden und infolgedessen in dem

Feld eingetragen werden, wo von der Vertikalen vier und von der Horinzontalen zwei einander treffen.

Das Unimanuar bezieht sich auf eine einzelne Hand und weist die Verteilung der Fingerlinienmuster an fünf Fingern auf, das Bimanuar bezieht sich auf die Gesamtverteilung bei dem Individuum, d. h. auf alle 10 Finger. In die einzelnen Felder wird jeweils die Prozentverteilung eingetragen.

Eigene Untersuchungen.

Um sich ein Bild von den Abweichungen der Fingerlinienmuster gegenüber der Norm zu machen, ist es notwendig, zunächst kurz die Manuare der Norm zu betrachten. Da sich sowohl Geschlechts- als auch Rassenunterschiede nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ergeben haben, ist es erforderlich, auch bei unserem Krankenmaterial diese Teilung durchzuführen. Als Bezugsmaterial für die männlichen Kranken benutzten wir die Befunde bei 1015 Hamburger Schulknaben, die *Kirchmair* in seiner Arbeit „Geschlechtsmerkmale des Ambimanuars" veröffentlicht hat. Trägt man die hier von *Kirchmair* angegebene Papillarmusterverteilung in Form eines Bimanuars bzw. in Form der Unimanuare auf, so erhält man folgendes Bild (Abb. 2, Seite 154).

Betrachtet man nun die nachstehende Abbildung, so ergibt sich ein Maximum der prozentualen Feldbesetzung im Bimanuar bei den Allschleifern, ein fast regelmäßiger, langsamer Abfall zu den Allwirblern (vertikale Reihe) und ein zunächst steiler, dann allmählicher Abfall zu den Allbognern (horizontale Reihe). Die Zwischenfelder enthalten die relative Anzahl derjenigen Personen, die alle drei möglichen Formen der Fingerlinienmuster in ihren verschiedenen Kombinationen besitzen. Eine durchaus ähnliche Verteilung ergibt sich auch bei den Manuaren. Die Prozentbesetzung muß hier naturgemäß höher werden, da es sich ja nur um eine Untersuchung an 5 Fingern im Gegensatz zu der des Bimanuars an 10 Fingern handelt. Die auffallenden Unterschiede der rechten und linken Hand werden hier nicht weiter betrachtet, da diese Fragestellung im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht von irgendwelchem Wert ist.

An Poliomyelitismaterial standen uns die Fingerabdrücke von 157 kranken Knaben zur Verfügung. Wir haben dieses Material ähnlich wie die Blutgruppen in zeitlich getrennten Abständen einer Bearbeitung unterzogen, und zwar erstmalig im August 1933 135 Abdrücke und Anfang November 1933 die restlichen 22. Da an diesem Beispiel besonders deutlich gezeigt werden kann, wie mit zunehmendem Zahlenmaterial die Echtheit der Unterschiede steigt, und wie wichtig daher es ist, Schlüsse nur aus einem hinreichend großen Material zu ziehen, haben wir uns entschlossen, unsere ersten Ergebnisse ebenfalls anzugeben.

Vergleicht man mit den Bimanuaren und Unimanuaren der Gesunden die Verteilung der Fingerlinienmuster von zunächst 135 poliomyelitiskranken Knaben, so zeigt schon eine Betrachtung auf den ersten Blick

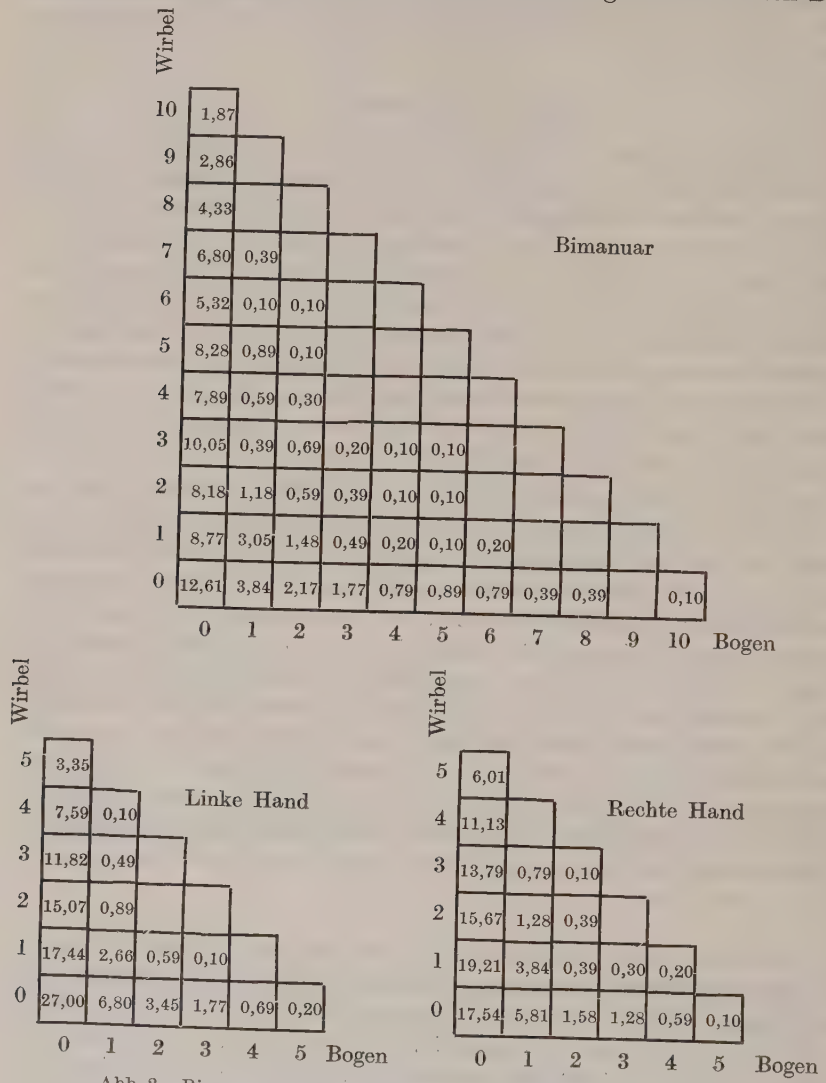


Abb. 2. Bimanuar und Manuare von 1015 Hamburger Schulknaben. (Nach Untersuchungen von *Kirchmair* 1933.)

wesentliche Unterschiede. Das Maximum, d. h. wiederum das Feld: 0 Wirbel, 0 Bogen, 10 Schleifen, liegt ungefähr 5 % höher als bei der Norm. Der Abfall zu den Allwirblern (vertikale Reihe) ist keineswegs regel-

mäßig, ebenso, im Gegensatz zur Norm, ist der Abfall zu den Allbognern (horizontale Reihe) außerordentlich steil und unregelmäßig. Auch weicht die Besetzung der übrigen Felder durchaus von der Norm ab.

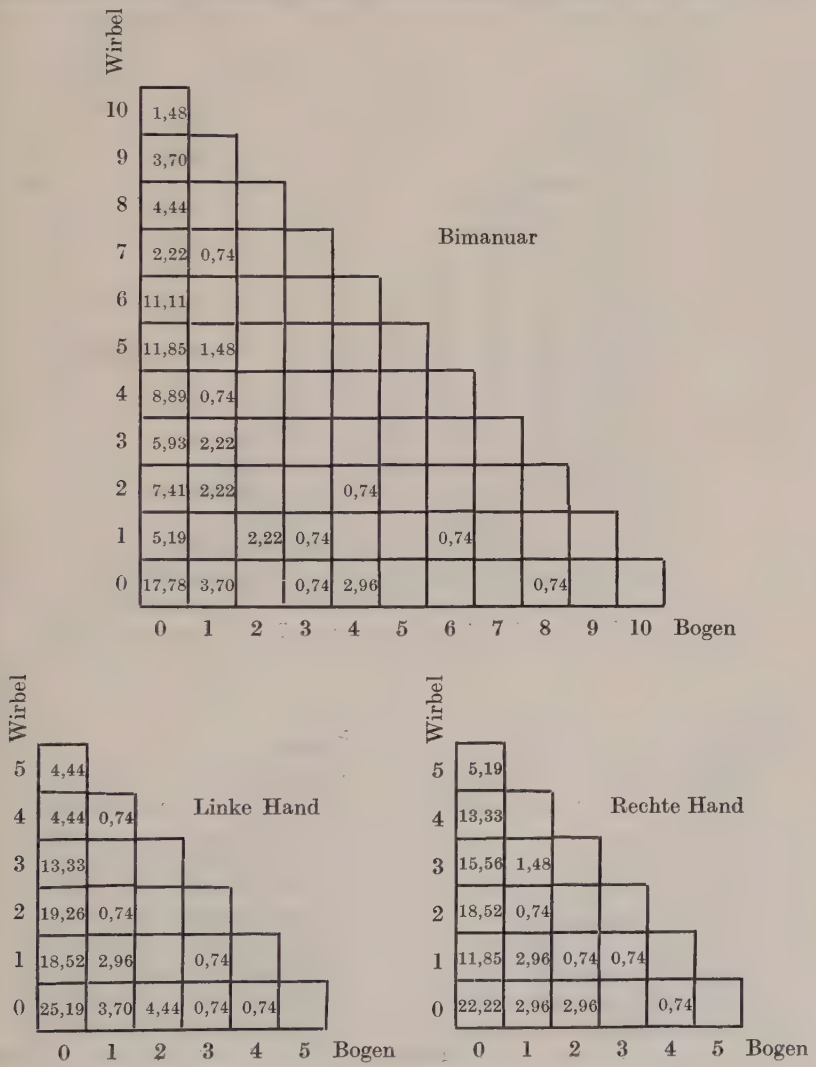


Abb. 3. Bimanuar und Manuare von 135 poliomyelitiskranken Knaben.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Untersuchung der einzelnen Hände. Es fällt zunächst auf, daß die großen Unterschiede zwischen rechter und linker Hand, wie sie bei den Gesunden gefunden werden, bei den Kranken verwischt sind, ein Ergebnis, das in derselben Richtung liegt wie die

Befunde von *Poll* und *Poll* und *Blümel* bei Geisteskranken. Über Linkshänder ist bei den Untersuchungen nichts vermerkt. Es liegt kein Anhaltspunkt vor, daß ihre Zahl bei der Poliomyelitis größer ist als bei der

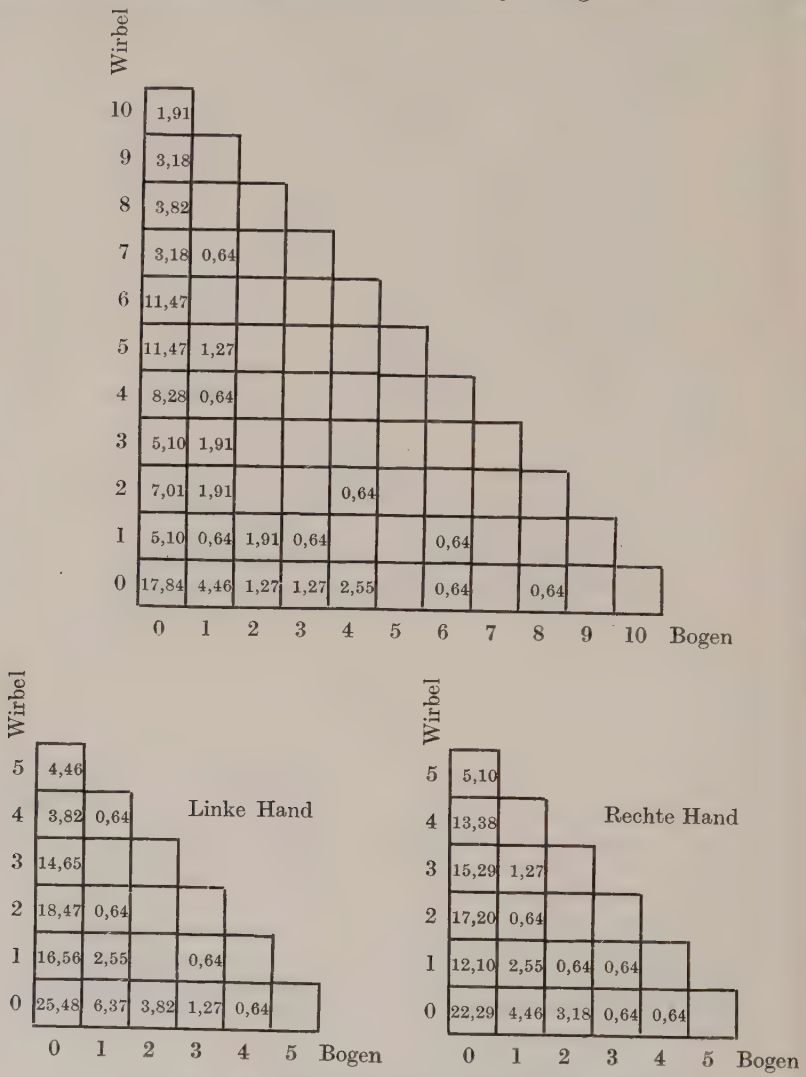


Abb. 4. Bimanuar und Manuare von 157 poliomyelitiskranken Knaben.

Norm. Im übrigen ergibt sich in den Manuaren eine ähnliche Verteilung, wie es im Bimanuar der Fall gewesen ist.

Wir haben versucht, mit Hilfe der Echtheitsprüfungsmethode zahlenmäßig die Echtheit der Unterschiede zwischen Kranken und Gesunden

festzustellen. Die Beobachtung, ob die Unterschiede echt sind, darf sich auf die stark besetzten Felder beschränken. Dabei ergaben sich im Bimanuar bei 0 Bogen, 1 Wirbel, 9 Schleifen; bei 0 Bogen, 3 Wirbel,

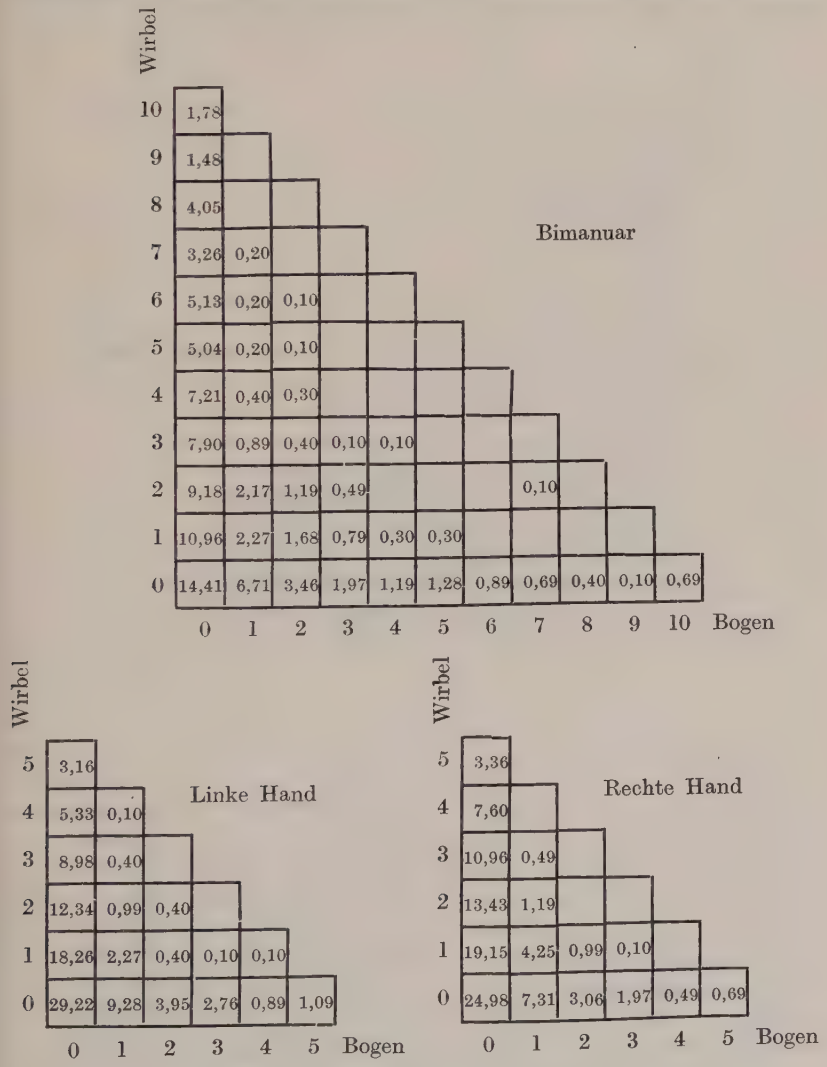


Abb. 5. Bimanuar und Manuare von 1013 Hamburger Schulmädchen. (Nach Untersuchungen von *Kirchmair* 1933.)

7 Schleifen; bei 0 Bogen, 6 Wirbel, 4 Schleifen; bei 0 Bogen, 7 Wirbel, 3 Schleifen und im Manuar der rechten Hand bei 0 Bogen, 1 Wirbel, 4 Schleifen und 1 Bogen, 0 Wirbel, 4 Schleifen Unterschiede gegenüber dem Bezugsmaterial mit Sicherheiten von 1 : 78 bis 1 : 520, Zahlen, die

bei der relativ geringen Anzahl der erkrankten Individuen als durchaus zureichend angesehen werden müssen.

Soweit die Ergebnisse der im Sommer 1933 abgeschlossenen daktylographischen Untersuchung an 135 männlichen Kranken.

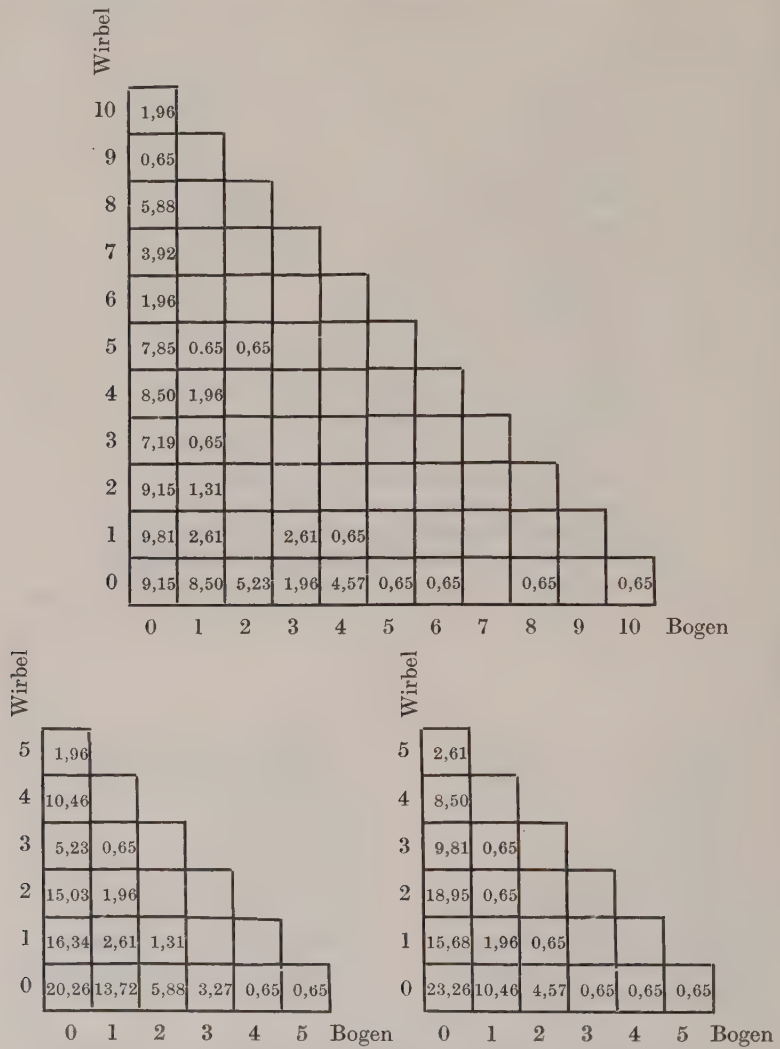


Abb. 6. Bimanuar und Manuare von 153 an Poliomyelitis erkrankten Mädchen.

Dehnen wir nunmehr unsere Prüfung auf das Gesamtmaterial aus, so bestätigen sich die Ergebnisse unter beträchtlichem Absinken der Fehlergrenzen. Das Maximum des Bimanuars im Allschleiferfeld ist bei den 157 männlichen Kranken noch ein wenig höher geworden. Die Un-

regelmäßigkeit im Abfall zu den Allwirblern (vertikale Reihe) ist verstärkt. Ebenso ist auch der Abfall zu den Allbognern (horizontale Reihe) wiederum recht steil und unregelmäßig. Bei den übrigen Feldern des Bimanuars weicht die Besetzung in der gleichen Richtung, aber in erhöhtem Maße, von der Norm ab.

Die Betrachtung der Manuare der linken und rechten Hände zeigt wiederum eine ähnliche Verteilung der Fingerlinienmuster wie im Bimanuar. Die erwähnten Unterschiede beider Hände bei den Gesunden finden sich hier noch stärker verwischt als bei der ersten Betrachtung. Wiederum beweist diese Gegenüberstellung, daß ein zu kleines Material große Fehlerquellen in sich birgt, und daß man Gefahr läuft, daraus zu falschen Schlüssen zu kommen.

Bei den weiblichen Kranken ergibt ein Vergleich ähnliche Resultate wie beim männlichen Geschlecht. Hier nehmen wir Bezug auf ein Material von 1013 Hamburger Schulmädchen, über die *Kirchmair* in seiner Arbeit „Daktylographische Geschlechtsmerkmale des Ambimanuars" berichtet hat. Die nach denselben Richtlinien aufgestellten Manuare zeigt vorstehende Abbildung.

Im großen und ganzen finden wir dabei eine ähnliche Verteilung wie bei den gesunden erwachsenen männlichen Deutschen, nur geringe Geschlechtsunterschiede treten auf. Auch bei den gesunden Hamburger Schulmädchen liegt das Maximum bei den Allschleifern mit 14,41%. Hier fallen ebenfalls die Werte nach den Allwirblern (vertikale Reihe) allmählich und nach den Allbognern (horizontale Reihe) zunächst steil, dann allmählich ab.

Wir vergleichen nun hiermit das Bimanuar und die Manuare von 153 an spinaler Kinderlähmung erkrankter Mädchen.

Schon auf den ersten Blick sieht man die Minderbesetzung des Allschleiferfeldes, das sowohl bei den gesunden deutschen Knaben als auch den gesunden Mädchen stets das Maximum darstellt; hier dagegen ist es nur mit 9,15% besetzt. Die Werte bleiben dann in Richtung auf die Allwirbler bis zu einem Zuwachs von fünf Wirbeln auf nahezu gleicher Höhe. Von hier fallen die Werte steil ab; bei acht Wirbeln erfolgt nochmals ein Anstieg auf 5,88%. Auch die Bogenreihe zeigt in den ersten Feldern wesentlich höhere Werte als bei den Gesunden. Die Unregelmäßigkeiten bei den Manuaren der rechten und linken Hand weisen in gleiche Richtung. Die Echtheiten der Unterschiede bewegen sich in denselben Größenordnungen wie bei den Knaben.

Im Gegensatz zur Gleichartigkeit der Verteilung der Blutgruppen innerhalb der Geschlechter in der Norm wie bei Poliomyelitis (s. S. 150) bleibt beim Daktylogramm der in der Norm vorhandene Geschlechtsunterschied *(Kirchmair)* auch beim Poliomyelitiskranken merklich erhalten. Er erleidet aber eine Verschiebung im Sinne einer Schleifenreduktion, so daß die ursprüngliche quantitative Beziehung zwischen Wirbel und Bogen unberührt gewahrt bleibt.

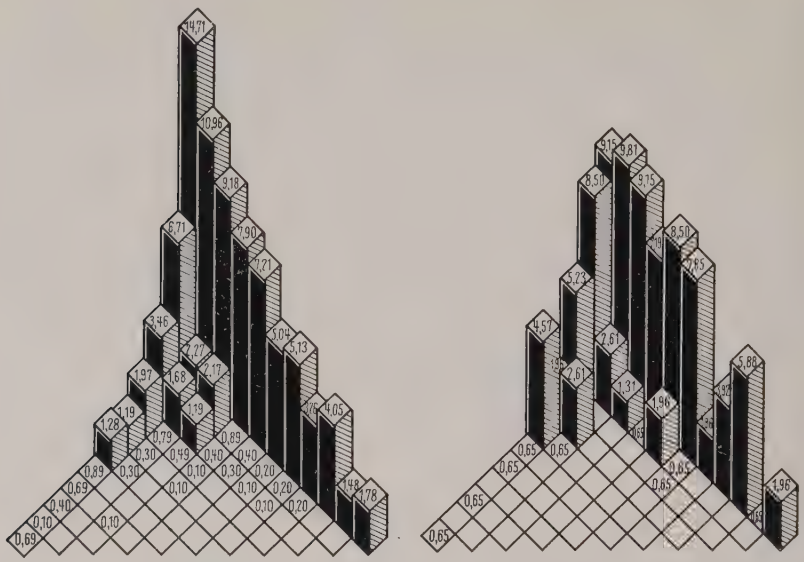


Abb. 7. Verteilung der Fingerlinienmuster beider Hände bei 1015 Hamburger Schulknaben und 147 poliomyelitiskranken Knaben.

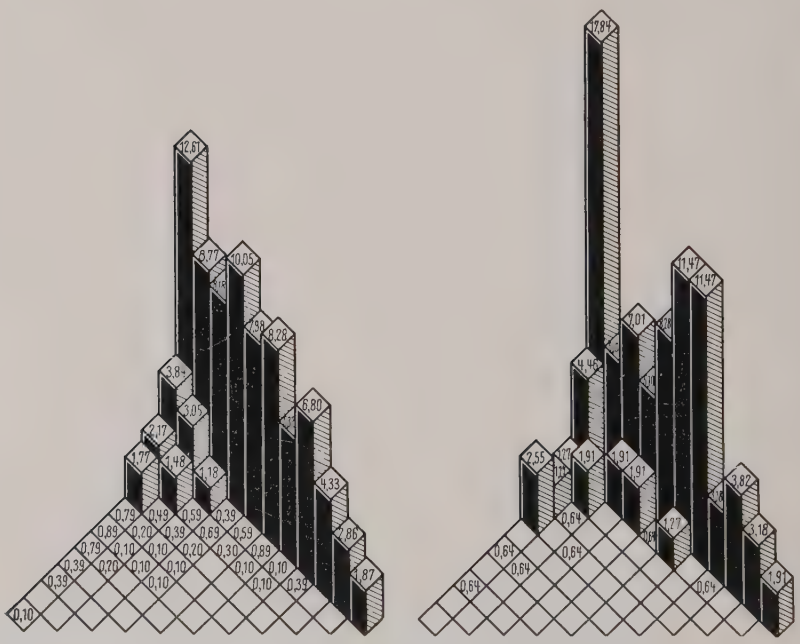


Abb. 8. Verteilung der Fingerlinienmuster beider Hände bei 1013 Hamburger Schulmädchen und 153 poliomyelitiskranken Mädchen.

Um die Bimanuare der gesunden und kranken Knaben und Mädchen einander nochmals besonders deutlich gegenüberzustellen, haben wir die stereographische Methode (*Poll* 1928, *Virchow* 1931, *Kirchmair* 1933) angewandt, bei der die Prozentwerte auf den einzelnen Feldern in Form von Säulen aufgetragen werden. Hier treten wiederum deutlich die erwähnten Unterschiede zwischen Kranken und Gesunden (Wirbelzunahme bei den kranken Knaben; Schleifenreduktion, Wirbelzunahme und Bogenzunahme bei den kranken Mädchen) zutage.

Dabei fällt auch besonders ins Auge, daß die schon in der normalen Wirbelreihe vorhandene Einsenkung an der Grenze der Mittel- und Vielwirbler bei den Mädchen sich auffallend stark vertieft.

Wir legen bei diesen Untersuchungen der Daktylogramme poliomyelitiskranker Knaben und Mädchen Wert darauf, festzustellen, daß hier ein Vorkommnis wie das seinerzeit von *Hedwig Blotevogel* (1933) beschriebene Auftreten eines sonst seltenen Papillarmusters, nämlich einer bestimmten Zentraltaschenform, nicht beobachtet wurde. Dies erscheint uns als ein neuer Hinweis darauf, wie spezifisch jenes Muster genisch mit der Neurofibromatose verknüpft ist, trotzdem die Neurofibromatosekranken ebenso wie die Poliomyelitiskranken mit besonderer Rücksicht auf schwere Schädigungen ausgewählt waren.

Das Hauptergebnis dieser Untersuchungen erblicken wir darin, daß *sichere Unterschiede der Fingerlinienmusterverteilung bei beiden Geschlechtern gegenüber der Norm nachgewiesen werden konnten. Sie bestehen bei den erkrankten Knaben in einem größeren Wirbelreichtum, einer größeren Bogenarmut und einem geringeren Vorkommen komplizierterer Muster; bei den Mädchen ebenfalls in einem größeren Wirbelreichtum, aber auch einer Erhöhung der Zahl der Bogenformen und dementsprechend in einem geringeren Vorkommen von Schleifen. Insbesondere ist die Zahl der Allschleifer wesentlich geringer als bei der Norm.*

3. Die Beziehung zwischen Blutgruppe und Daktylogramm.

Die Blutgruppenuntersuchung hat einwandfrei deutliche, die Fingerlinienbetrachtung ausreichende Hinweise dafür geliefert, daß die Poliomyelitiskranken einem nach diesen beiden Merkmalen bestimmten Konstitutionstypus angehören.

Die Beziehungen von Blutgruppe und Fingerlinienmuster in der Norm hat *Poll* seit 1926 durch Untersuchungen an Hamburger Studenten und Studentinnen zu klären versucht, die allerdings noch lückenhaft und darum nicht veröffentlicht worden sind. Immerhin können sie zu einem Vergleich herangezogen werden, obschon sie nicht genau demselben Untersuchungsmaterial, der Provinz Hannover, wohl aber einer rassisch nahestehenden Gruppe entstammen. Trotzdem entsprechen sie in ihrer Blutgruppenverteilung der deutschen Norm, die nur innerhalb der Fehlergrenzen von der der Provinz Hannover abweicht. Daktylographisches

Material der eingesessenen hannoverschen Bevölkerung stand uns zu unserem Bedauern noch nicht zur Verfügung. An dem normalen Material haben sich bisher folgende deutliche Beziehungen zwischen Blutgruppe und Fingerabdruck ergeben, die noch weiter verfolgt werden sollen.

Aus den im vorigen Abschnitt niedergelegten Gründen erwies es sich auch hier als notwendig, die Untersuchungen für die Geschlechter getrennt durchzuführen.

In den Korrelationstabellen wird bei der Auswertung der Fingerabdrücke auf alle Feinheiten verzichtet, lediglich die drei Grundformen der Papillarmuster: Bogen, Schleife, Wirbel werden betrachtet. Die Bezeichnung in der Formel geschieht nach der Delta- oder Triradienzahl. Der Bogen hat 0 Delta, die Schleife 1 Delta und der Wirbel 2 Delta. An erste Stelle der Formel schreiben wir die Anzahl der Bogen, an zweite die der Schleifen und an dritte die der Wirbel. Die Reihenfolge der Formeln ist dieselbe, wie sie sich in einer früheren Untersuchung als besonders zweckmäßig gezeigt hat (*Kirchmair* 1933). In der vertikalen Reihe der Tabelle sind die 21 möglichen Fingerformeln einer Hand aufgetragen, horizontal die vier Blutgruppen. In die so vorbereiteten Tabellen für die linke und die rechte Hand tragen wir die gefundenen Werte ein.

Wir betrachten zunächst die Beziehungen zwischen Blutgruppe und Fingerabdruck bei 175 männlichen Hamburger Studierenden.

Tabelle 4. Korrelation zwischen Blutgruppe und Fingerlinienmuster bei 175 männlichen Hamburger Studierenden. (Prozentwerte.)

Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB	Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB
0	5	0	37,76	18,88	13,17	5,71	—	0	5	0	25,14	11,43	9,71	4,00	—
0	4	1	21,72	8,57	10,86	2,29	—	0	4	1	12,57	12,57	12,00	0,57	—
0	3	2	13,14	4,57	6,86	1,14	0,57	0	3	2	14,28	4,57	8,00	1,71	—
0	2	3	7,43	3,43	2,86	1,14	—	0	2	3	16,00	6,29	5,71	2,86	1,14
0	1	4	6,27	1,71	1,71	1,14	1,71	0	1	4	5,71	2,86	1,14	1,14	0,57
0	0	5	3,99	1,14	1,14	1,71	—	0	0	5	5,71	1,71	1,71	1,71	0,57
1	4	0	5,72	2,86	2,29	0,57	—	1	4	0	2,86	0,57	1,71	0,57	—
1	3	1	—	—	—	—	—	1	3	1	1,71	0,57	—	1,14	—
1	2	2	0,57	—	0,57	—	—	1	2	2	—	—	—	—	—
1	1	3	—	-	—	—	—	1	1	3	--	—	—	—	—
1	0	4	—	—	—	—	—	1	0	4	—	—	—	—	—
2	3	0	1,14	0,57	0,57	—	—	2	3	0	1,14	1,14	—	—	—
2	2	1	0,57	—	0,57	—	—	2	2	1	1,14	—	1,14	—	—
2	1	2	—	—	—	—	—	2	1	2	—	—	—	—	—
2	0	3	—	—	—	—	—	2	0	3	—	—	—	—	—
3	2	0	—	—	—	—	—	3	2	0	0,57	—	0,57	—	—
3	1	1	—	—	—	—	—	3	1	1	—	—	—	—	—
3	0	2	—	—	—	—	—	3	0	2	—	—	—	—	—
4	1	0	1,14	—	1,14	—	—	4	1	0	0,57	0,57	—	—	—
4	0	1	—	—	—	—	—	4	0	1	—	—	—	—	—
5	0	0	0,57	0,57	—	—	—	5	0	0	—	—	—	—	—
			100,02	42,30	41,74	13,70	2,28				99,97	42,28	41,71	13,70	2,28
			Linke Hand.								Rechte Hand.				

Die Tabelle zeigt folgende Kombinationen von Blutgruppe und Daktylogramm:

An der *linken* Hand: Am häufigsten bei allen drei Blutgruppen (O, A, B) fünf Schleifen (die Gruppe AB bleibt bei der Betrachtung wegen zu geringer Zahlen außer acht). Kombinationen dieser drei Blutgruppen mit Bogen sind so selten, daß sie praktisch vernachlässigt werden können. Entsprechend der von *Kirchmair* im Ambimanuar gefundenen Tatsache, daß höhere Wirbelzahlen bei Deutschen selten sind, fallen auch in unserer Tabelle die Werte von den Allschleifern zu den Allwirblern allmählich und regelmäßig ab.

Die *rechte* Hand verhält sich etwas anders: Hier liegen die häufigsten Kombinationen der Blutgruppe O und A bei vier Schleifen und einem Wirbel. Nur bei Blutgruppe B liegt das Maximum bei den Allschleifern Das Zusammentreffen mit Bogen verhält sich ähnlich wie an der linken Hand. Die Kombinationen mit Wirbeln fallen ebenso wie an der linken Hand fast regelmäßig ab.

Bei der Gruppe der Poliomyelitiskranken stellen sich die Beziehungen zwischen Fingerabdruck und Blutgruppe innerhalb der Fehlergrenzen anders dar als bei den Hamburger Studierenden.

Tabelle 5. Korrelation zwischen Blutgruppe und Fingerlinienmuster bei 134 poliomyelitiskranken Knaben.
(Prozentwerte.)

Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB
0	5	0	24,63	9,70	8,95	3,73	2,24
0	4	1	16,42	11,19	4,48	0,75	—
0	3	2	17,17	10,45	4,48	0,75	1,49
0	2	3	15,68	5,97	8,95	—	0,75
0	1	4	3,73	2,99	0,75	—	—
0	0	5	4,48	1,49	1,49	0,75	0,75
1	4	0	7,46	5,97	0,75	0,75	—
1	3	1	2,99	1,49	1,49	—	—
1	2	2	0,75	—	0,75	—	—
1	1	3	—	—	—	—	—
1	0	4	—	—	—	—	—
2	3	0	3,73	1,49	0,75	0,75	0,75
2	2	1	—	—	—	—	—
2	1	2	—	—	—	—	—
2	0	3	—	—	—	—	—
3	2	0	1,49	—	0,75	0,75	—
3	1	1	0,75	—	—	0,75	—
3	0	2	—	—	—	—	—
4	1	0	0,75	0,75	—	—	—
4	0	1	—	—	—	—	—
5	0	0	—	—	—	—	—
			100,3	51,49	33,59	8,98	5,98

Linke Hand.

Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB
0	5	0	20,15	10,45	4,48	2,99	2,24
0	4	1	12,68	7,46	5,22	—	—
0	3	2	18,66	8,95	8,95	0,75	—
0	2	3	14,93	7,46	5,97	—	1,49
0	1	4	12,68	7,46	2,24	1,49	1,49
0	0	5	5,22	2,99	2,24	—	—
1	4	0	5,22	2,24	2,24	0,75	—
1	3	1	2,99	1,49	0,75	0,75	—
1	2	2	0,75	0,75	—	—	—
1	1	3	0,75	0,75	—	—	—
1	0	4	—	—	—	—	—
2	3	0	2,99	—	0,75	1,49	0,75
2	2	1	0,75	0,75	—	—	—
2	1	2	—	—	—	—	—
2	0	3	—	—	—	—	—
3	2	0	0,75	—	0,75	—	—
3	1	1	0,75	—	—	0,75	—
3	0	2	—	—	—	—	—
4	1	0	0,75	0,75	—	—	—
4	0	1	—	—	—	—	—
5	0	0	—	—	—	—	—
			100,2	51,50	33,59	8,97	5,97

Rechte Hand.

Tabelle 6. Korrelation zwischen Blutgruppe und Fingerlinienmuster bei 81 weiblichen Hamburger Studierenden. (Prozentwerte.)

Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB	Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB
0	5	0	37,04	19,76	7,41	8,64	1,23	0	5	0	33,34	20,99	6,18	4,94	1,23
0	4	1	19,75	9,88	4,94	3,70	1,23	0	4	1	14,81	3,70	4,94	4,94	1,23
0	3	2	6,16	3,70	1,23	1,23	—	0	3	2	13,59	6,18	6,18	1,23	—
0	2	3	8,65	6,18	2,47	—	—	0	2	3	8,64	6,18	1,23	1,23	—
0	1	4	4,93	1,23	1,23	2,47	—	0	1	4	7,41	4,94	—	2,47	—
0	0	5	2,46	1,23	1,23	—	—	0	0	5	1,23	1,23	—	—	—
1	4	0	2,46	—	1,23	—	1,23	1	4	0	8,63	2,47	3,70	1,23	1,23
1	3	1	3,70	1,23	2,47	—	—	1	3	1	2,46	1,23	—	1,23	—
1	2	2	1,23	—	1,23	—	—	1	2	2	2,46	1,23	1,23	—	—
1	1	3	1,23	1,23	—	—	—	1	1	3	—	—	—	—	—
1	0	4	—	—	—	—	—	1	0	4	—	—	—	—	—
2	3	0	6,16	3,70	1,23	1,23	—	2	3	0	2,47	—	2,47	—	—
2	2	1	1,23	—	1,23	—	—	2	2	1	1,23	—	1,23	—	—
2	1	2	—	—	—	—	—	2	1	2	1,23	—	1,23	—	—
2	0	3	—	—	—	—	—	2	0	3	—	—	—	—	—
3	2	0	4,93	1,23	3,70	—	—	3	2	0	—	—	—	—	—
3	1	1	—	—	—	—	—	3	1	1	1,23	—	1,23	—	—
3	0	2	—	—	—	—	—	3	0	2	—	—	—	—	—
4	1	0	—	—	—	—	—	4	1	0	1,23	1,23	—	—	—
4	0	1	—	—	—	—	—	4	0	1	—	—	—	—	—
5	0	0	—	—	—	—	—	5	0	0	—	—	—	—	—
			99,93	49,37	29,60	17,27	3,69				99,96	49,38	29,62	17,27	3,69
			Linke Hand.								Rechte Hand.				

Gegenüber der Norm zeigt die vorstehende Tabelle von 134 männlichen Poliomyelitiskranken fast in allen Werten Verschiebungen. An der *linken* Hand stellt zwar noch die Kombination von Blutgruppe A mit fünf Schleifen das Maximum dar, aber der Prozentwert ist gegenüber der Norm um etwa ein Drittel erniedrigt. Der Höchstwert der Kombination zwischen Fingerlinienmuster und Blutgruppe O liegt nicht mehr bei fünf Schleifen, sondern bei vier Schleifen und einem Wirbel. Auch hier ist das Maximum um über ein Drittel gegenüber der Norm erniedrigt. Kombinationen der Blutgruppen O, A und B mit Bogen sind häufiger als bei der Norm. — Der sonst so regelmäßige Abfall der Werte von den Allschleifern zu den Allwirblern zeigt Störungen, ein Resultat, das nicht weiter überrascht, da wir ja schon im vorigen Abschnitt der Arbeit feststellen konnten, daß die Poliomyelitiskranken mehr zu Wirbelbildung neigen als die Gesunden.

An der *rechten* Hand weichen alle wesentlichen Werte vom Bezugsmaterial in stärkerem Maße ab. Lagen hier bei den gesunden Männern die Maxima der Kombinationen zwischen den Blutgruppen A bzw. O

bei vier Schleifen und einem Wirbel, so ergibt sich bei den Poliomyelitiskranken das Maximum bei Blutgruppe A mit drei Schleifen und zwei Wirbeln und bei O mit den Allschleifern. Im übrigen zeigt die Feldbesetzung Unterschiede in derselben Richtung wie an der linken Hand. — Die gefundenen Abweichungen beruhen, wie eingehende Berechnungen zeigen, mit Sicherheit nicht auf Zufälligkeiten. Die Echtheitsziffern der wesentlichen Werte liegen im Bereiche von 1:25—1:800.

Für die Untersuchung der 135 poliomyelitiskranken Mädchen dienten als Bezugsmaterial 81 weibliche Hamburger Studierende. Die bei diesen gefundenen Beziehungen zwischen Blutgruppe und Fingerlinienmuster zeigt vorstehende Tabelle. Die Gesamtverteilung der Blutgruppen entspricht auch hier innerhalb der Fehlergrenzen der deutschen Norm.

An der *linken* Hand liegen die Maxima genau wie bei den männlichen Studierenden der Blutgruppen O, A und B bei den Allschleifern. Kombinationen der Blutgruppen O und A mit Bogen treten etwas häufiger als bei den männlichen Studierenden auf, eine Tatsache, die die Beobachtung von *Kirchmair* erneut bestätigt. Bei der Kombination dieser Blutgruppen mit zunehmender Wirbelzahl tritt derselbe allmähliche Abfall auf, wie bei den männlichen Studierenden.

Tabelle 7. Korrelation zwischen Blutgruppe und Fingerlinienmuster bei 135 poliomyelitiskranken Mädchen.
(Prozentwerte.)

Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB	Bogen	Schleifen	Wirbel	Summe	O	A	B	AB
0	5	0	20,74	13,34	5,93	1,48	—	0	5	0	24,44	14,81	6,67	2,22	0,74
0	4	1	17,03	8,89	5,19	2,96	—	0	4	1	17,03	9,63	7,41	—	—
0	3	2	15,55	6,67	8,89	—	—	0	3	2	18,51	7,41	8,89	2,22	—
0	2	3	3,70	0,74	2,22	0,74	—	0	2	3	9,63	5,93	2,96	0,74	—
0	1	4	11,11	5,93	4,44	—	0,74	0	1	4	8,89	3,70	4,44	—	0,74
0	0	5	2,22	1,48	0,74	—	—	0	0	5	2,96	2,22	0,74	—	—
1	4	0	13,34	10,37	2,22	—	0,74	1	4	0	8,15	5,93	2,22	—	—
1	3	1	2,96	2,22	0,74	—	—	1	3	1	2,22	2,22	—	—	—
1	2	2	2,22	0,74	1,48	—	—	1	2	2	0,74	—	0,74	—	—
1	1	3	0,74	—	0,74	—	—	1	1	3	0,74	0,74	—	—	—
1	0	4	—	—	—	—	—	1	0	4	—	—	—	—	—
2	3	0	4,44	2,96	1,48	—	—	2	3	0	4,44	3,70	0,74	—	—
2	2	1	1,48	1,48	—	—	—	2	2	1	—	—	—	—	—
2	1	2	—	—	—	—	—	2	1	2	—	—	—	—	—
2	0	3	—	—	—	—	—	2	0	3	—	—	—	—	—
3	2	0	2,96	2,22	0,74	—	—	3	2	0	0,74	0,74	—	—	—
3	1	1	—	—	—	—	—	3	1	1	—	—	—	—	—
3	0	2	—	—	—	—	—	3	0	2	—	—	—	—	—
4	1	0	0,74	0,74	—	—	—	4	1	0	0,74	0,74	—	—	—
4	0	1	—	—	—	—	—	4	0	1	—	—	—	—	—
5	0	0	0,74	0,74	—	—	—	5	0	0	0,74	0,74	—	—	—
			99,97	58,52	34,81	5,18	1,48				99,97	58,51	34,81	5,18	1,48
			Linke Hand.								Rechte Hand.				

Die *rechte* Hand zeigt so unwesentliche Unterschiede gegenüber der linken, daß auf eine weitere Betrachtung verzichtet werden darf.

Die Unterschiede der poliomyelitiskranken Mädchen gegenüber den weiblichen Studierenden liegen in derselben Richtung wie bei den männlichen Individuen.

Kombinationen von Blutgruppe O bzw. A mit Bogen sind außerhalb jeder Fehlergrenzen, sowohl in der Anzahl der Kombinationen als auch in der Prozentbesetzung der einzelnen Felder sehr viel häufiger als bei der Norm.

An der *linken* Hand ergeben sich folgende Maxima:

Blutgruppe A mit 3 Schleifen und 2 Wirbeln,

Blutgruppe O mit 5 Schleifen.

Nicht viel niedriger ist der Wert bei 1 Bogen und 4 Schleifen und Blutgruppe O, ein Wert, der wiederum auf ein stark vermehrtes Auftreten von Bogen bei den poliomyelitiskranken Mädchen gegenüber den kranken Knaben und den gesunden Mädchen hinweist. Bei den 81 weiblichen Studierenden fehlt an der linken Hand diese Form ganz, während sie bei den kranken Mädchen in über 10% der Fälle auftritt.

An der *rechten* Hand liegen die Maxima bei

Blutgruppe A mit 3 Schleifen und 2 Wirbeln,

Blutgruppe O mit 5 Schleifen.

Bei der Blutgruppe O ist der Abfall der Werte bei Wirbelzunahme regelmäßig, aber gleichförmiger als bei der Norm.

Die Gesamtfeldbesetzung zeigt hier gegenüber der Norm nur unwesentliche Unterschiede.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß die Hauptabweichung im Daktylogramm der Kranken gegenüber der Norm sowohl bei der Blutgruppe A als auch bei O in einem zunehmenden Auftreten von Wirbelmustern besteht. Es liegt daher nahe, die Wirbelzahlen an den im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wiedergegebenen Bimanuaren zu addieren und mit der Gesamtwirbelreihe des Bimanuars, wie es *Poll* und *Blümel* (1928) für die Gesunden angegeben haben, zu vergleichen. Dabei ergeben sich ausreichende Unterschiede zwischen den gesunden Hamburger Studenten und den poliomyelitiskranken Knaben der Blutgruppe A. Bei Wenigwirblern (0—3 Wirbel) übertrifft die Zahl der Gesunden um mehr als das Doppelte die Zahl der Kranken.

Beim Vergleich der Blutgruppe O ergibt sich ein ausreichender Unterschied, und zwar zugunsten der Poliomyelitiskranken mit einer Differenz von + 9,47. Die Echtheit dieser Unterschiede ist ausreichend:

für Blutgruppe O: E = 2,6
W = 1:120;
für Blutgruppe A: E = 3,4
W = 1:1500

Gefährdet sind mithin im stärkeren Grade die Knaben der Blutgruppe O mit mittleren Wirbelzahlen (3—6 Wirbel); weniger gefährdet sind die Wenigwirbler (0—3 Wirbel) der Blutgruppe A. Auch Kinder mit höheren Wirbelzahlen an der rechten Hand erscheinen noch merklich gefährdet.

In derselben Weise haben wir weiterhin die Gesamtwirbelreihe der poliomyelitiskranken Mädchen mit gesunden Hamburger Studentinnen verglichen. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, daß die Unterschiede der Kranken gegenüber den Gesunden bei der Blutgruppe A bei den mittleren Wirbelzahlen (2—5 Wirbel) mit einer Differenz von 5,8 zugunsten der Kranken liegen. Die Echtheit beträgt E = 2,05, d. h. die Unterschiede sind mit einer Sicherheit von 1 : 25 gewährleistet; bei der Blutgruppe O liegen die starken Unterschiede bei den Wenigwirblern (0—5 Wirbel). Die Differenz beträgt hier 5,61 zugunsten der Kranken. Die Echtheit des Unterschiedes ist E = 1,9. Die Sicherheit ist 1 : 17.

Es machen sich auch hier wieder deutliche Geschlechtsunterschiede bemerkbar. *Gefährdet sind bei den Mädchen im Gegensatz zu den Knaben hauptsächlich die Blutgruppe A mit mittleren Wirbelzahlen und die Blutgruppe O mit geringen Wirbelzahlen.* Außerdem wäre hier anzumerken, daß die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Mädchen wesentlich geringer sind als zwischen gesunden und poliomyelitiskranken Knaben.

D. Schluß.

Wir glauben, mit den vorstehenden Darlegungen gezeigt zu haben, daß die Methode, mit Hilfe invarianter Konstitutionsmerkmale die Gefährdung unserer Kinder durch die Poliomyelitis rechtzeitig abzuschätzen, aussichtsvoll erscheint. Es ist selbstverständlich, daß nur jahrelanges Sammeln von Material die Gewähr gibt, mit Sicherheit zu exakten Resultaten zu kommen. Ein Vergleich unserer Zahlen mit Literaturangaben zeigt auf das deutlichste, wie groß die Gefahrenquelle eines zu kleinen Materials ist. Nur so vermögen wir uns eine Reihe der unseren Ergebnissen widersprechenden Angaben im Schrifttum zu erklären. Hierbei sei vor allen Dingen nochmals auf die Angabe hingewiesen, daß die Gruppe AB bei der Poliomyelitis nicht vorkomme. Will man also zu wirklich entscheidenden Resultaten kommen, so darf man sich Zeit und Mühe nicht verdrießen lassen und muß sich vor allem vor dem Fehler hüten, ohne rechnerische Erhärtung der Resultate zu Trugschlüssen zu gelangen.

Gegebenenfalls wäre bei einem Ausbau dieser Untersuchungen als weiterer Gesichtspunkt zu beachten, ob sich eine andere Verteilung der Blutgruppen und der Charakteristika des Daktylogramms bei denjenigen Formen der Poliomyelitis ergibt, die nicht, wie das vorliegende ausgewählte Material, mit schweren Lähmungen auslaufen. Insbesondere kommen hier solche Fälle in Betracht, die mit gesicherter Diagnose einen klinisch so milden Verlauf zeigen, daß man ohne gleichzeitiges Bestehen einer Epidemie an eine Poliomyelitiserkrankung kaum denken würde. Hier würde, falls sich ein solcher Unterschied als echt herausstellen sollte, die ganze prognostische Bedeutung der Konstitutionsuntersuchung klar zutage treten.

Angesichts unserer Befunde muß davor gewarnt werden, die vorgelegten Resultate kritiklos zu verallgemeinern. Wir wissen aus der

allgemeinen Erbkunde, daß Kopplungsverschiebungen nicht gerade selten auftreten. In einer Population, deren grundsätzlich andere Blut- und Daktylogrammstruktur den Verdacht erweckt, es könnten hier Umordnungen in der Erbmasse eingetreten sein, muß der vorsichtige Beobachter sich erst jedesmal von neuem von den dort herrschenden Verhältnissen in der Norm überzeugen. Unter diesen Gesichtspunkten wäre es auch möglich, daß regionäre Unterschiede zu grundsätzlich anderen Ergebnissen führen könnten.

Trotz unseres großen Materials müssen wir aber bei der Poliomyelitis noch die Einschränkung machen, daß durch diese Untersuchungen in keiner Weise der Eindruck hervorgerufen oder gefördert werden darf, daß zwischen Blutgruppe und Fingerabdruck und Gefährdung durch die spinale Kinderlähmung unmittelbare, seien es genische, seien es phänische Zusammenhänge bestehen. Ebensogut kann es sich eines Tages herausstellen, daß alle drei oder zwei von diesen Zusammenhängen auf weit allgemeinere Persönlichkeitsverschiedenheiten der Kinder zurückgehen.

Ehe man Mittel und Wege einschlagen soll, nach Korrelationen von genischer Disposition und Erkrankung zu forschen, muß eine weit zahlreichere, an verschiedenen Örtlichkeiten anzustellende und womöglich genealogisch geordnete Weiterarbeit die Ergebnisse bestätigt und vervollständigt haben.

Wir möchten zum Schluß noch darauf hinweisen, daß wir bereits seit einer Reihe von Jahren damit beschäftigt sind, ähnlich wie bei der Neurofibromatose und der Poliomyelitis auch bei anderen in das Gebiet der Orthopädie fallenden Erkrankungen unter den obengenannten Gesichtspunkten nach konstitutionellen Faktoren zu suchen, und daß wir auch bereits hier zu beachtlichen Ergebnissen in ähnlicher Richtung wie in der vorstehenden Arbeit gelangt sind. Wir werden über diese Untersuchungen in Kürze an anderen Stellen weiter berichten.

E. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, mit Hilfe zweier invarianter konstitutioneller Merkmale, der Blutgruppe und des Daktylogramms, die Rolle der Konstitution bei der Poliomyelitisinfektion zu klären. Diese beiden Merkmale wurden ausgewählt, da sie, abgesehen von ihrer Invarianz, auf Grund einer Reihe neuer Arbeiten besonders aussichtsreich erschienen.

1. Zur Untersuchung dienten 366 Poliomyelitiskranke beiderlei Geschlechts aus der Provinz Hannover, ein Material, das möglichst nach rassischen Gesichtspunkten gereinigt worden war. Gegenüber der Norm ergab sich eine sehr starke Zunahme der Blutgruppe O mit $53{,}02 \pm 2{,}6\%$ ($41{,}4 \pm 0{,}83\%$) und eine starke Abnahme von A mit $34{,}7 \pm 2{,}56\%$ ($43{,}4 \pm 0{,}0{,}82\%$). Die in Klammern beigefügten Zahlen beziehen sich auf die Blutgruppenverteilung in der Provinz Hannover. Dadurch wird bewiesen, daß die Blutgruppe O gegenüber der Blutgruppe A einen Konsti-

tutionsfaktor für die Anfälligkeit gegenüber der Poliomyelitis darstellt. Das Geschlecht spielt bei der Infektion mit Kinderlähmung keine Rolle.

2. Gegenüber der Norm konnten bei beiden Geschlechtern sichere Unterschiede der Fingerlinienmusterverteilung nachgewiesen werden. Sie bestehen bei den erkrankten Knaben in einem größeren Wirbelreichtum, einer größeren Bogenarmut und einem geringeren Vorkommen komplizierterer Muster; bei den Mädchen ebenfalls in einem größeren Wirbelreichtum, aber auch einer Erhöhung der Zahl der Bogenformen und dementsprechend in einem geringeren Vorkommen von Schleifen. Insbesondere ist die Zahl der Allschleifer bei den Mädchen wesentlich geringer als bei der Norm. Seltene Muster (Zentraltaschenformen) wurden nicht gefunden.

3. Untersucht man die Beziehungen zwischen Blutgruppe und Daktylogramm, so liegt die Hauptabweichung der Kranken gegenüber der Norm sowohl bei der Blutgruppe O als auch bei der Blutgruppe A in einem zunehmenden Auftreten von Wirbelmustern. Der in der Norm deutliche Unterschied der rechten und linken Hand erscheint verwischt. Gefährdet sind im stärkeren Grade die Knaben der Blutgruppe O mit mittleren Wirbelzahlen (3—6 Wirbel), weniger gefährdet die Wenigwirbler der Blutgruppe A; bei den Mädchen am meisten die O-Kinder mit niedrigen und die A-Kinder mit mittleren Wirbelzahlen.

Literaturverzeichnis.

Blotevogel, H.: Dermat. Wschr. **96**, Nr 11 (1933). — *Blümel, P.* u. *H. Poll:* Med. Klin. **1928**, Nr 37. — *Bugge, J. N.:* Medd. Danmarks Anthropol. **3**, H. 3 (1932). — *Carrière, R.:* Über Erblichkeit und Rasseneigentümlichkeit der Finger- und Handlinienmuster. Vorl. Mitt. (Aus dem Winderen Laborat. bei Christiania.) — *Foa, A.:* Pediat. prat. **6**, 178 (1931). — *Galton, Fr.:* Fingerprints. London: Macmillan & Co. 1892. — Fingerprint directories. London: Macmillan & Co. 1893. — *Gercke, H.* u. *H. Poll:* Kriminal. Mh. **6**, H. 12 (1932, Dez.). — *Hatzky, Kurt:* Münch. med. Wschr. **1933**, H. 50, 1973, 1974. — *Jungeblut, C. W.* and *L. W. Smith:* J. of Immun. **28**, Nr 1 (1932). — *Kirchmair, H.:* Z. Morph. u. Anthrop. **33**, 49—70 (im Druck). — *Kossovitsch, N.* et *O. Grootten:* C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 428 (1930). — Ann. Inst. Pasteur **46**, No 1 (1931). — *Krause, Paul:* Münch. med. Wschr. **1933**, Nr 30. — *Lauer, A.* u. *H. Poll:* Kriminal. Mh. **3**, H. 10 (1929, Okt.). — *Levaditi, C., E. Schmutz* et *L. Willemin:* Ann. Inst. Pasteur **46**, No 1 (1931). — *Manicatide, M.* u. *A. Bratescu, A. Rusecu:* Z. Kinderheilk. **48**, 125—156 (1929). — *Marinesco, G., M. Manicatide* et *State-Draganesco:* Ann. Inst. Pasteur **43**, 223—278 (1929). — *Müller, Reiner:* Münch. med. Wschr. **1933**, Nr 24. — *Poll, H.:* Z. Ethnol. **1914**, H. 1. — Berl. Ges. Psychiatr. u. Nervenkrkh., Sitzgsber. 14. Nov. 1921. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 52, 1542. — Berl. Ges. Psychiatr. u. Nervenkrkh., Sitzg 12. Juni 1922. Z. Neur. **29**, H. 5. — Erg.-H. Anat. Anz. **66** (1928). — Beständige Wechselbeziehungen der Papillarmuster im Bevölkerungskreis. Taggsber. anthrop. Ges., 1.—13. Aug. **1928**. — Klin. Wschr. **1928**, Nr 38, 1777—1782. — *Poll, H.* u. *W. Wiepking:* Med. Welt **1933**, Nr 38/39. — *Roscher, G.:* Handbuch der Daktyloskopie. Leipzig: C. L. Hirschfeld 1905. — *Schmitt, P. A.:* Z. Rassenphysiol. **4**, H. 3/4 (1931). — *Shaw, Thelander* and *Kilgariff:* J. of Pediatr. **1**, 346 (1932). — *Valentin, B.:* Med. Welt **1933**, Nr 30, 1061. — *Virchow, H.* in Vertretung des Herrn *H. Poll:* Verh. Ges. phys. Anthrop. **1931**, 49—59.

Hamburg, Anatomisches Institut der Universität.

(Aus der Kinderklinik Jena [Prof. *Ibrahim*] und der Kinderklinik Halle [Prof. *Goebel*].)

Zur Glucogenspeicherkrankheit.

Klinische Beobachtungen.

Von

H. Biedermann und **W. Hertz.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1934.)

Zur Kenntnis der Glucogenspeicherkrankheit sollen 2 neue Fälle mitgeteilt werden, die ihren Wert darin haben, daß sie sehr genau stoffwechselchemisch untersucht worden sind. Dies ist bisher nur bei wenigen Kranken möglich gewesen *(Wagner* u. Mitarbeiter, *van Creveld, Beumer-Loeschke, Unshelm)*. Es muß auf die Originalarbeiten verwiesen werden [1, 2, 3, 4, 9].

Verfasser haben ihre selbständig entstandenen Untersuchungen hier vereinigt, um der Sache zu dienen.

Die Beobachtung des Kindes H. an der Kinderklinik Halle erfolgt seit 5 Jahren. Es ist das einzige Kind fast gleichaltriger Eltern (36 und 35 Jahre). Diese zeigen mittelgroße Statur und keine äußerlichen Besonderheiten im Körperbau. Die Mutter litt an schweren Gemütsverirrungen (Suicid).

Geburt und Säuglingsperiode normal. Geburtsgewicht etwa 4 kg. Im *2. Vierteljahr* fiel den Eltern der *dicke Leib* des Kindes auf. Es *wurde vermutet, das Kind bekäme zuviel Nahrung. Diese wurde deshalb derart reduziert, bis es nicht mehr satt wurde, ohne daß sich ein Einfluß auf den Leibesumfang zeigte.* Appetit immer gut, nie Erbrechen, normaler Stuhlgang in den ersten Jahren, niemals Leibschmerzen, *häufiges Nasenbluten.* Der Stuhl soll oft schwarz gewesen sein. *Öfter Kopfschmerzen ohne Erbrechen,* gutes Sehvermögen und gute geistige Entwicklung.

1927 (mit 6 Jahren) wurder zuerst vom Arzt vergrößerte Leber und Milz festgestellt. Auch in unserer Klinik ereignete sich diese Fehldiagnose. Es konnte nachgewiesen werden, daß der auffällig vergrößerte *linke* Leberlappen die Milz vortäuschte. Dieses Organ wurde klinisch und röntgenologisch niemals vergrößert befunden.

Späterhin unregelmäßiger Stuhlgang, Verstopfung von 1—2 Tagen, abwechselnd mit Diarrhöen (10—12 Stühle). Das Kind aß Briketts, die es sich aus dem Kohlenkasten holte. Stuhl meist breiig, öfter geleeartig. Vegetarische Kost, fast fleischfrei ernährt. Das Gehen wurde durch den ständig anwachsenden Leib immer mehr erschwert. Zunehmende Bildung von Genu valgum in den den letzten Jahren, die zur Zeit extreme Grade erreicht hat und durch Kalk-Vigantoltherapie bisher nicht aufgehalten wurde. Jedoch ist nach vorübergehend schlechterem Befinden der Junge zur Zeit imstande — wenn auch in kümmerlicher Weise — mit seinen Kameraden Fußball zu spielen. Die Hände und Füße sind plump und gedrungen, wie besonders gut auf dem Profilbild zu sehen ist. Die Maße (1932):

Größte Handlänge	13 cm	Fußlänge	16 cm
Größte Handbreite	7,5 cm	Fußbreite	6 cm

Der ungeheure Leib, hauptsächlich durch die Lebervergrößerung derart vorgewölbt, erweitert auch die untere Thoraxapertur unmäßig, so daß der Junge

schlechter proportioniert aussieht, als die *Längen*maße der Extremitäten angeben. Der Kopfumfang ist im 12. Lebensjahre absolut genommen mit 48,6 cm erheblich zu klein und entspricht einem 2—3jährigen Kinde (48—49,2 cm zit. nach *J. Brock*), im Hundertsatz zur Körperlänge (43,4%) einem 8jährigen. Die beobachtete Entwicklung zeigt sich folgendermaßen:

Mit $7^1/_2$ Jahren: 48 cm Kopfumfang (= 2 Jahre) = 50% der Körperlänge (= 4 Jahre).

Abb. 1. Glucogenspeicherkrankheit mit „hypophysärem Zwergwuchs". $7^1/_2$ Jahre (28. 5. 29).

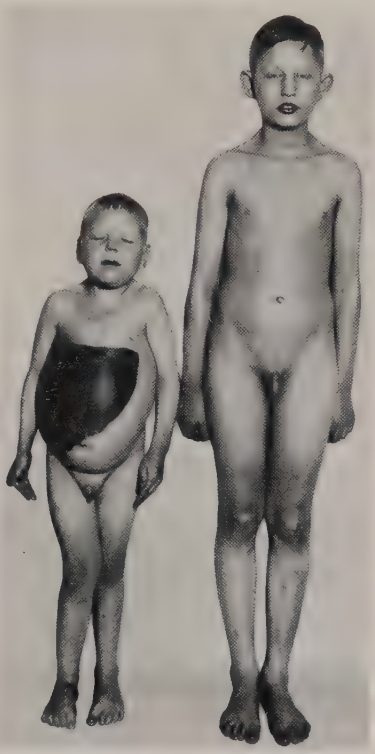


Abb. 2. Dasselbe: 10 Jahre (neben gleichaltrigem Kind).

Mit 10 Jahren: 48 cm Kopfumfang (= 2 Jahre) = 45,7% der Körperlänge (= 5—7 Jahre).

Mit 12 Jahren: 48,6 cm Kopfumfang (= 2—3 Jahre) = 43,4% der Körperlänge (= 8 Jahre).

Das Wachstum des Kopfes ist also nahezu *alters*gemäß gering. *J. Brock* gibt eine Zunahme von 0,7—0,8 cm Kopfumfang für die Spanne von 7—11 Jahren an. Immerhin ist bei dem Kinde H. im Verhältnis zur Körperlänge der Kopfumfang noch größer, als er für das Alter sein soll (8 statt 12 Jahre!), trotzdem er absolut genommen viel zu klein ist und wegen des großen Leibes auch im Gesamtbild sehr klein wirkt.

Das Längenwachstum ist lediglich verzögert:

1929: 96 cm (117 cm Soll),
1921: 103—105 cm (132—135 cm Soll),
1932: 106 cm (136—139 cm Soll),
1933: 108,5 cm.

Erstaunlich häufige *Knochenbrüche:* 1929, 1931, 1932 Oberschenkelfrakturen, die durch *auffällig geringe Anlässe* entstanden und gut und in *normaler Zeit heilten.* Das Kind ist 26 cm, also um fast $^1/_4$ seiner jetzigen Körperlänge, zu klein. Mit $10^1/_2$ Jahren entspricht es nur einem 5jährigen an Länge (106 cm). Die Proportionen der Gliedmaßen sind jedoch nahezu altersgemäß, wenn man von einer geringen Verkürzung der Beine auf Grund der Genu valga absieht. Ebenso entspricht die relative Unterlänge des Patienten (49 cm = 46,2% der Standhöhe) eher der eines 10jährigen (45,8% der Standhöhe) Kindes als der eines 5jährigen (42%). Die Kopfhöhe (18 cm) steht mit 17% der Standhöhe den Proportionen eines 5jährigen Kindes näher (17%) als dem eines 10jährigen (15%). Der Nasenrücken, insbesondere die Nasenwurzel, ist etwas breit, die Nasenlöcher sind wenig aufgeworfen. Der Gesichtsausdruck, 1929 noch durchaus kindlich, hat etwas Müdes und Ältliches bekommen. Die Augen sind jetzt haloniert. Die Gesichtshaut hat seit Beginn der Beobachtung gedunsenes Aussehen. Kleine *Venektasien auf den Wangen.* Die Hautelastizität ist recht mangelhaft, obwohl aufgehobene Falten sofort verstreichen. Blasse Hautfarbe, niemals ikterisch oder subikterisch. Die Blässe auch der Schleimhäute hat mit den Jahren zugenommen, obwohl sich die Hämoglobinwerte gebessert haben. Hervortretende Venenzeichnung am Bauch.

Abb. 3. Glucogenspeicherkrankheit mit „hypophysärem Zwergwuchs" (s. Text). Kind H. (Kinderklinik Halle.) 11 Jahre (derselbe Fall wie S. 171).

Bisher niemals echte Ödeme. Haar nicht besonders struppig. *Muskulatur* seit Beginn der Beobachtung *ausgesprochen hypotonisch* und sehr *dürftig* entwickelt. Gelenke überstreckbar. Fettpolster schon 1929 als gering bezeichnet, nun kaum mehr nachweisbar bis auf den Mons pubis (s. unten).

Die Zähne des Milchgebisses zeigen unregelmäßige Schmelzbezüge und Schneiden. Bis heute (November 1932) sind die oberen Incisivi des bleibenden Gebisses noch nicht in Erscheinung getreten, von den unteren nur einer vorhanden. Fachärztliche Untersuchung und Beurteilung des Gebisses (Prof. *Heinroth*): „Die Verkalkung der mittleren Schneidezähne nach dem Röntgenbild entspricht einem Alter von 6—7 Jahren."

Schilddrüse sicher klein. Moro +. Für eine Aktivität der offenbar alten Hilustuberkulose war kein Anhalt zu gewinnen.

Die Tatsache der relativ guten Proportionierung der Glieder wird völlig verdeckt durch die ungeheure Auftreibung des Leibes und die dadurch faßförmig erweiterte untere Thoraxapertur. Allmählich hat sich eine Kyphose der Brustwirbelsäule ausgebildet. Diese neigt sich über das große Abdomen. Die Unförmigkeit des Leibes hat in den letzten 3 Jahren zugenommen. Die Teilnahme der Leber an dieser Verunstaltung ist eindeutig. Sie erreicht nunmehr den sehr tief sitzenden Nabel und die Crista iliaca. Sie ist sehr derb, ziemlich scharfrandig, die Oberfläche glatt. Der Rand läßt nur eine Incisur tasten. Kein Ascites nachweisbar. Milz nicht tastbar.

1929. Testes descendiert. Bei den neuerlichen Untersuchungen 1932 wurden die Hoden jedoch nicht mehr im Scrotum gefunden, man tastete weit oben vor dem Anulus ext. canal. inguinal. links ein kirschkerngroßes, ziemlich weiches Gebilde, rechts einen Hoden von etwa 1,5 : 1,2 cm bei grober Messung; diese atrophische Testes sind wegen Schmerzhaftigkeit nur sehr schwer vorsichtig in das Scrotum hineinzumassieren, besonders der kleinere linke. Außerdem fällt neuerdings der außer-

gewöhnlich fettreiche Mons pubis auf im Gegensatz zu dem Fettschwund am übrigen Körper. Das Scrotum erscheint winzig gegenüber dem großen Fettwulst. Leistenkanal beiderseits geschlossen.

Im *Urin* 1929 nur zeitweise Spuren Albumen, 1931/32 regelmäßiger, nach *Esbach* kaum meßbar ($^1/_4$ ‰). Im Sediment nur sehr selten vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten, niemals Zylinder. Niemals Zucker, in letzter Zeit öfter Aceton ab 6 Uhr früh im Urin, sehr unregelmäßig. Urobilin und Urobilinogen *niemals* vermehrt! Niemals Bilirubin. Stuhl regelmäßig.

Abb. 4. Hände des Kindes.

Mikroskopische Stuhluntersuchung nach einer Probemahlzeit von 6 Scheiben rohem Schinken ergab nur wenige, dazu gut angedaute Muskelfasern. Fett nur in geringen Mengen mit Sudan nachweisbar, keine freien Fettsäuren (mit Nilblau). Jodprobe auf Stärke negativ. Eine Störung der verdauenden und resorbierenden Darmtätigkeit konnte somit nicht festgestellt werden.

Hämoglobin meist um 70%, nur im Mai 1929 und im November 1932 40 bzw. 43% bei 3,2 Millionen Erythrocyten. Diese Zahl wurde fast immer mit Annäherung gefunden. Häufiges Nasenbluten (Rachentonsillen-Hyperplasie!).

Leukocyten 4000—7600, meist 4—5000. Die Lymphocyten überwiegen im Differenzbild mit 44—65%, meist über 50%, Monocyten 4—9%, Eos. 5—7%, *Bas.* 0,5%, nur 1929 5%. Segm. 21—28%, Stabk. nicht vermehrt, 1—3%, bis auf Perioden mit Infekten: 10%.

	Thrombocyten	*Blutgerinnung*	*Blutungszeit*
September 1931	—	$6^1/_4$ Min.	$8^1/_4$ Min.
November 1931	148 000	—	—
Januar 1932	144 000	4 Min.	$2^1/_2$ Min.
Juni 1932	270 000	3 Min.	4 Min.

Resistenz der roten Blutkörperchen normal.

Wa.R. mehrfach negativ, ebenso Sachs-Georgi- und Sitochol-Reaktion, Echinokokkenreaktion im Blute 1mal schwach positiv, 1mal negativer Erfolg, 1mal zweifelhaft, kein sicherer Anhalt für Echinococcus.

Röntgenbilder des *Skeletes* zeigen starken Rückstand im Auftreten der Knochenkerne, wie dies auch bei den zitierten Fällen von „hepatischem Infantilismus" und bei sicheren Fällen von Glucogenose beschrieben wurde. Es fehlen bei unserem Patienten das für dies Alter zu fordernde Os naviculare, multangulum maius und minus. Alle Handwurzelkerne, die bis Ende des 5. Jahres auftreten sollen, sind vorhanden. Von denen, die bis Ende des 7. Jahres auftreten, ist nur der ulnare Epiphysenkern vorhanden. Das Multangulum maius sollte bis zum 6. Jahr im Röntgenbild erscheinen. Vom 27. 8. bis 15. 12. 31 sind die Epiphysenkerne der Metatarsale I und der Ulna wenig gewachsen, aber nicht mehr im folgenden $^1/_2$ Jahr bis zum 29. 6. 32. In dieser Zeit ist kein neuer Knochenkern aufgetreten, auch nicht am übrigen Knochensystem. Bis Ende 1933 sind zwei weitere Knochenkerne eben sichtbar geworden. Ferner *unterscheidet* sich das Skelet unseres Patienten *von den bisher beschriebenen Fällen* durch seine *starke Kalkarmut,* die *besonders* auffällig an den *langen Röhrenknochen der Beine* ist, und hier bereits zu starker Valgusstellung in den Kniegelenken geführt hat. Zudem ist besonders die linke Fibula stark medialwärts verbogen. Ihre Knochenstruktur ist nur noch als hauchartiger Schatten dargestellt — rechts wie links. Die Epiphysenlinien sind durchweg scharf. Daß auch die langen Röhrenknochen um Weniges gewachsen sind, ist deutlich ersichtlich aus einem kalkreicheren Querband der Ulnaepiphyse, das am 15. 12. 32 noch gerade zur Epiphysenlinie gehörte, $^1/_2$ Jahr später 1 mm proximalwärts zu finden war. Ob die während des Winters 1931/32 durchgeführte Medikation von 2 mal 1 Teelöffel Hepatrat und 3 mal 1 Tablette Calc. Sandoz an dieser stärkeren regionären Mineraleinlagerung schuld ist, muß offengelassen werden. An den unteren Extremitäten ist ein analoges Querband weniger scharf ausgeprägt.

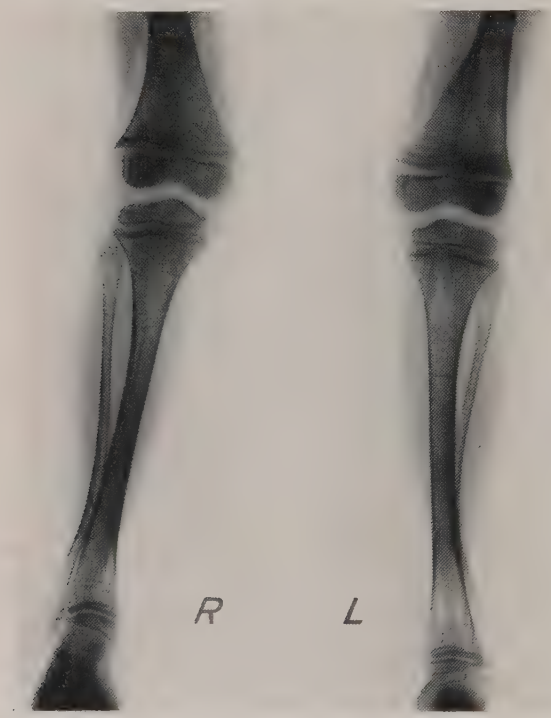


Abb. 5. Kind H.: Osteoporosis mit starker Verbiegung der Fibulae. Starke Querbänder. Längere Zeit Hepatrat- und Vigantoltherapie.

Der Patellarknochenkern mißt 1,0 : 0,5 (seitliche Aufnahme) im Vergleich zu einem $10^1/_2$jährigen Kind $= \frac{2{,}9 \text{ cm}: 1{,}3 \text{ cm}}{\text{Länge} \quad \text{Dicke}}$ (seitlich). Die Schädelnähte sind noch

nicht verknöchert, die Schädelbasis, insbesondere die Sella turcica, ohne Besonderheit.

Der 2. Kranke wurde an der *Jenenser* Kinderklinik beobachtet. Jetzt $11^1/_2$jähriger Junge, einziges Kind. Normale Geburt. Mit $^3/_4$ Jahren *Krämpfe,* 2—3mal bis zum 3. Lebensjahr, etwa 15 Min. Dauer. 20.—21. 3. 32 ähnlicher Anfall. Kind gab Schwindlichkeit an, fiel dann hin und zuckte mit Armen und Beinen. *Biß sich dabei auf die Zunge* (!!!). Einige Zeit danach Erbrechen. Der Anfall dauerte etwa 15 Min. Das Kind wußte späterhin nichts mehr von dem Anfall. Kein Einnässen. Nach neuerer schriftlicher Mitteilung von Herrn Prof. *Duken* sind diese Anfälle ziemlich sicher für echte epileptische zu halten. 2mal Gelbsucht! Infraktion am rechten Arm, Verstauchung am rechten Bein. Kommt in der Schule gut mit. Turnt ungern.

In den letzten Jahren Gewichtszunahme *ohne* Medikament. Sehr ruhiges Kind. *Öfter Nasenbluten* — auch in der Klinik! Guter Appetit. — *Stuhlgang regelmäßig*! — Zuweilen Kopfschmerz in der Scheitelgegend. *Eltern* gesund. Verwandte väterlicherseits sind dick.

Befund (4. 4. 32): $11^1/_2$ Jahre, 12 cm zu klein. — Für die Länge 3 kg zu schwer. *Reichliches Fettpolster* besonders in der *Schultergegend,* an Oberarmen und *Hüften. Muskulatur schlaff!* Fesseln schlank. Keine Ödeme. *Auffällige Gefäßzeichnung an Thorax und Abdomen!* Spur Akrocyanose. Faßförmiger Thorax (nach dem Röntgenbild rachitisch?). *Kyphose. Grazile* Extremitäten. Hohlfüße. Kleines Becken auch röntgenologisch.

*Kopf*umfang etwas *kleiner* als dem normalen Durchschnitt entsprechend. Blutdruck 110/75 Hg. *Abdomen:* Fettreiche Bauchdecken, Leber 4 Querfinger unter dem Rippenbogen, derb, nicht empfindlich. Milz Ø. Genitale wohl kleiner als dem Alter entsprechend. — *Moro* +. Im Urin Eiweiß, Zucker Ø, auch nach Zuckerbelastungen. *Aceton wurde niemals spontan bei gemischter Kost, jedoch während eines Gemüsetages gefunden* und nach *Adrenalin-* und nach einer Bilirubininjektion. *Urobilinogen auch nach Bilirubinbelastung nicht vermehrt,* nur einmal in fieberhafter Periode nach Pertussisvaccination mit Infiltratbildung. Rest-N im Serum 34 mg-%. Im April 1932 Serum-Ca: 10,4 mg-%, P: 3,75 mg-%, am 6. 7. 32 nach längerer Hepatratgabe von täglich 3mal 1 Teelöffel Serum-Ca: 12,1 mg-%, Phosphor unverändert.

Wa.R. Ø im Blut und Spinalflüssigkeit. Lumbalflüssigkeit normal. Auf einen Überventilationsversuch hin bekam der Junge keinen Krampfanfall. — Spontan hat er zu Hause wieder Anfälle bekommen.

Die Stoffwechselbefunde, die an den beiden Kranken erhoben wurden, sind zum Teil bereits mitgeteilt worden.

Zusammenfassung.

Es werden 2 Fälle von Glucogenspeicherkrankheit im Schulalter mitgeteilt, von denen der eine an Zwergwüchsigkeit heranreichende Körperform mit eunuchoider Fettansammlung am Mons pubis und außerordentlicher Kalkarmut des Skeletes (Knochenbrüche!) zeigte, der andere eine weniger starke Wachstumshemmung und eine Fettsucht am Stamm. Genaue Angaben über Blut- und Urinbefunde sowie über Belastungsproben des Verdauungskanals. Die Stabilität der Serumkolloide ist stark verändert *(Hertz).* Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit sehr stark erhöht, Veränderung der Flockungsbreite gegenüber $CaCl_2$-Lösungen nach *Weltmann,* Verminderung des Fibrins im Plasma.

Bei den Eltern von Glucogenspeicherkranken finden sich häufig *behandelte Lues* oder Zeichen degenerativer psychischer Veränderungen, auch bei weiteren Verwandten.

Die Kranken selber wurden bisher *niemals* luisch befunden.

Literaturverzeichnis.

[1] *Creveld, van:* Z. Kinderheilk. **52**, 299 (1931). — [2] *Loeschke:* Z. Kinderheilk. **53**, 553. — [3] *Thoenes:* Mschr. Kinderheilk. **48**, 515. — [4] *Unshelm:* Jber. Kinderheilk. **1932**, 258. — [5] *Gierke, E. v.:* Beitr. path. Anat. **1929**, 497. — [6] *Bischoff, G.:* Z. Kinderheilk. **52**, 722. — [7] *Putschar:* Beitr. path. Anat. **90**, 222 (1933). — [8] *Schall:* Münch. med. Wschr. **1932**, 2078. — [9] *Wagner* u. Mitarb.: Z. exper. Med. **25**, 361 (1921); **38**, 445; **45**, 490; Biochem. Z. **127**, 55. — [10] *Kimmelstiel, P.:* Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933).

Halle a. S., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik Halle a. S. — Vorstand: Prof. *Goebel.*)

Analyse der Wuchsformen bei bisher beschriebenen Fällen von Glucogenose.

Von

Wilhelm Hertz.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 13. Januar 1934.)

Verfasser hat für vorstehend wiedergegebenen Fall von Glucogenose eine Mindertätigkeit der Hypophysen-Zwischenhirnfunktion angenommen. Streng zu beweisen ist dies einstweilen nicht. Hier sollen die Punkte klargelegt werden, die zu besprochener Anschauung führten. Bisher sind endokrine Zusammenhänge bei der Glucogenspeicherkrankheit von allen Forschern abgelehnt worden *(van Creveld, Beumer)* [1]. Verfasser glaubt aber, daß jedenfalls für den von ihm untersuchten Fall eine wesentliche Beteiligung der endokrinen Drüsen nicht so glatt abgelehnt werden kann. Eine Verallgemeinerung dieser Befunde ist auch zur Zeit nicht möglich und soll nur mit Vorsicht in Erwägung gezogen werden.

Es sei besonders auf die Rückständigkeit in der Skeletreifung und auf die Beschaffenheit der Testes und des äußeren Genitales hingewiesen. Psychisch ist der Junge aber durchaus seinem Alter entsprechend, und wenn wir hören, daß er sogar begeistert „Fußball" mit seinen kümmerlichen Beinen spielt, so ist die Voraussetzung dafür, daß ihn seine Klassenkameraden auch mitspielen lassen, d. h., daß sich das Kind den ihm gehörigen Platz unter Altersgenossen zu verschaffen weiß, trotzdem sein Körperbau ihn derartig benachteiligt. Die von *Rössle* betonte Schwierigkeit, in gewissen Fällen zwischen „essentiellem und symptomatischem" Zwergwuchs zu unterscheiden, tritt hier stark hervor. In Betracht kommt für uns die Differentialdiagnose zwischen „infantilistischem Zwergwuchs (essentielle Form) und hypophysärem Zwergwuchs (symptomatische Form). Sexogener Zwergwuchs (s. *Rössle*, S. 468) kommt nicht in Frage, weil die Genitalstörung wohl ziemlich sicher *nicht* der Wachstumsstörung übergeordnet ist, zumal sie auch zeitlich deutlich später aufgetreten ist.

Unterscheidet sich nun der infantilistische Zwergwuchs nach *Rössle* von dem hypophysären hauptsächlich durch die *gleichmäßige* Hypoplasie aller inkretorischen Organe, insbesondere von Hoden, Schilddrüse und Hypophyse, ohne daß an *dieser* außer ihrer Kleinheit irgendwelche Besonderheiten zu finden wären, so vermag der Kliniker ohne den

[1] Nach einer freundlichen brieflichen Mitteilung lehnt auch *Lucke* die endokrine Genese ab.

Sektionsbefund sehr oft die Differentialdiagnose überhaupt nicht zu stellen. Dies wird ausdrücklich von *Rössle* betont. *v. Erdheim* rechnet neuerdings überhaupt den „infantilistischen Zwergwuchs" unter die hypophysären Erkrankungen. Die Übereinstimmung des äußeren Bildes dieser beiden Erkrankungen ist nicht selten *sehr groß* besonders bei *frühzeitigem Eintritt der hypophysären Wachstumsstörung, da dann infantile Proportionen in sehr reiner Form erhalten bleiben können.* Und so ist die Differentialdiagnose letzten Endes von kleinen zufälligen Beimischungen anderer Krankheitsbilder, die die Hypophyse betreffen, abhängig [1]. In *unserem Fall* tritt nun als deutliche störende Erscheinung (Disharmonie) im Symptomenbild des infantilen Habitus die *eunuchoide Fettansammlung am Mons pubis hervor.* Wenn es sich hier auch nur um ein unscheinbares und für die Hypophyse nicht unbedingt typisches Merkmal handelt, so gehört dieses Symptom doch nicht in das von *Rössle* geschilderte Bild des „infantilen Zwergwuchses", das allein durch eine im 4.—9. Lebensjahr eintretende Wachstumshemmung bedingt sein soll. Diese wird von *Rössle* ausdrücklich als ein „Aufgehaltensein" der Entwicklung bezeichnet, wobei zu unterstreichen ist, daß der Organismus nicht gleichmäßig in allen Teilen zu gleicher Zeit betroffen zu sein braucht, so daß nur auf diese Weise eine Disharmonie im Körperbau zum Ausdruck kommen kann. Zudem sollen die infantilen Zwerge auch eine wirklich kindliche Psyche behalten, während die hypophysären Zwerge geistig recht häufig ihrem juristischen Alter entsprechen. Soweit man also überhaupt ohne pathologisch-anatomischen Befund kommen kann, werden wir in unserem Falle eher die Diagnose einer hypophysären Zwerg- oder Kleinwuchsstörung annehmen.

Weitere Symptome bei unserem Patienten würden sich noch zwanglos nach der Beschreibung des Krankheitsbildes bei *J. Bauer* (1921) einfügen, obwohl sie nicht absolut spezifisch allein für Hypophysenstörung sind: Hängebauch mit tiefstehendem Nabel, Kombination mit „rachitischen" Skeletveränderungen! *Osteoporose,* die zu Frakturen disponiert, wurde bei *echtem hypophysärem Zwergwuchs mehrmals beobachtet* [2]. Es ist wahrscheinlich, daß *Bauer* denselben Prozeß als „rachitischen" beschreibt, und tatsächlich ist eine sichere Unterscheidung zwischen „Rachitis tarda" und einer hypophysär bedingten Osteoporose mit Verzögerung der Knochenkern- und Längenentwicklung sowie Auftreten von Genu valgum kaum möglich. Es sei hier nochmals betont, daß für die Osteoporose bei unserem Kranken keine andere befriedigende Erklärung gefunden werden kann. Die zeitweilige Neigung zur Azidose ist viel zu gering, um das Ausmaß der Kalkarmut zu erklären.

---

[1] *Rössle:* Erg. Path. **1923**, 546. — [2] Siehe *Beumer:* Handbuch von *Pfaundler-Schloßmann,* Bd. 1, S. 1067.

Wir glauben, die Kalkarmut des Skeletes bei dem Kind H. auf eine hypophysäre Störung beziehen zu dürfen. Dagegen müssen wir uns folgende Einwände gefallen lassen: 1. Die Ungeklärtheit des übermäßig hohen Grundumsatzes. Diese ist bisher bei hypophysärem Zwergwuchs nicht beschrieben worden, ebensowenig bei den bisher als sicher oder fast sicher geltenden Fällen von Glucogenose. 2. Fehlen sichtbarer Veränderung an der Sella turcica und Fehlen von weiteren bekannten „Nebenstörungen (vgl. *Bauer* und *Rössle*) seitens der Hypophyse". 3. Die immerhin für die von uns gestellte Diagnose eigenartige, nahezu altersgemäße Proportionierung der Extremitäten im Verhältnis zum Rumpf.

Es soll die Auseinandersetzung, ob in unserem Fall ein infantiler Zwergwuchs oder ob eine hypophysäre Störung vorliegt, begründet werden. Für die erste Wuchsform macht *Rössle* eine allgemeine konstitutionelle Minderwertigkeit der endokrinen Drüsen *und* des Gesamtorganismus verantwortlich, aber er glaubt auch, daß manche unter dieser Diagnose stehenden Fälle Beziehungen *zu dyscerebralen Wachstumsstörungen* haben. Und dieser Punkt ist von Wichtigkeit. Liegen in unserem Fall irgendwelche Zeichen vor, die das Gehirn als nicht ganz gesund oder vollwertig verdächtig machen? Über die — soweit prüfbar — intakte und altersgemäße Psyche und den neurologischen Befund wurde schon berichtet. Aber immerhin erscheint uns doch der sehr geringe Schädelumfang nicht ganz in der Ordnung, obwohl irgendein bindender Schluß von der Kleinheit der Schädelkapsel auf die Vollwertigkeit und Funktionstüchtigkeit ihres Inhaltes nicht ohne weiteres erlaubt ist. Ohne die Diagnose der hypophysären Genese der Wachstumsstörung aufzugeben, kann die Beteiligung des Gehirns an dem noch unklaren Krankheitsprozeß nicht ausgeschlossen werden. Sehr zu bedauern ist, daß eine Encephalographie in unserem Falle nicht vorgenommen werden kann, da dem Patienten eine Narkose irgendwelcher Art nicht zugemutet werden darf. Ergänzt sei, daß eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Gesamtorganismus bei dem Kinde H. wohl sicher außerdem vorhanden ist. Das Encephalogramm des Falles von *Biedermann* war normal.

Unter den 3 bisher *sezierten* Fällen von Hepatomegalia glucogen. ist kein einziger mit einer ähnlichen Wuchsstörung, wie wir sie beobachteten, nur der von *v. Gierke* beschriebene Wiener Fall Smetanas, der 4 Jahre 10 Monate alt starb, ist im Längenwachstum um 1 Jahr rückständig [1]. *v. Gierkes* eigener Fall wird mit 5 Jahren nach dem Krankenprotokoll „als für sein Alter zu klein und zierlich angegeben". Das Kind wurde 8 Jahre alt und wird im Sektionsprotokoll als „seinem Alter entsprechend groß" bezeichnet, was bei unserem Kranken ja auf den ersten Blick nicht zutrifft. *Bischoffs* Fall betrifft einen 4 Monate alten weiblichen Säugling, der an Bronchopneumonie starb (Zangengeburt, 12 Tage

[1] Nach *Kornfelds* Tabelle, s. *Brock, J.:* Biologische Daten, 1932.

alt, Ödeme!). Dieser kommt für die Beurteilung bestimmter Wuchsformen bei Glucogenose nicht in Betracht, weil angeborene äußerliche Körpereigenheiten hier nicht in Frage stehen.

Von hypophysär oder cerebral bedingten Störungen ist unter diesem Material nichts zu finden. Wir beachten hier besonders ähnliche Fälle aus dem *Schulalter*.

v. Gierkes Fall (8 J. ♀) zeigte *keinen* Zwergwuchs. Thymus und Nebennieren werden als „atrophisch" bezeichnet, der Uterus als „infantil". Es gibt also zur Zeit keine Sektion eines Falles von Glucogenose, der sich mit dem unseren vergleichen ließe. Wir halten *v. Erdheims* Ansicht für bedeutsam, daß der infantilistische Zwergwuchs den hypophysären Störungen zuzurechnen ist. Mit diesem Stellungswechsel der Anschauung ist nach unserer Meinung auch das Zugeständnis gemacht, daß es

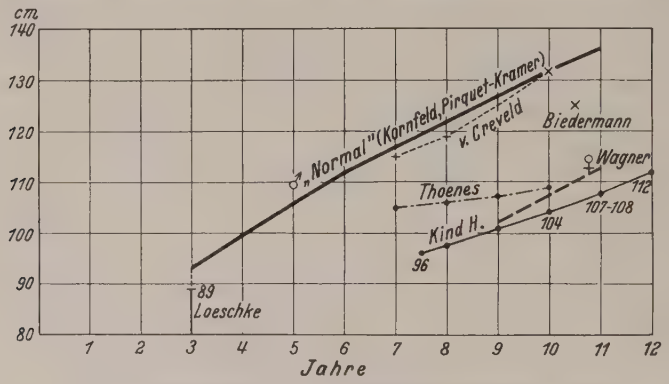


Abb. 1. Wachstumskurven glucogenspeicherkranker Kinder.

Inkretstörungen der Hypophyse gibt, die sich nicht sicher in ihrem Zellbild ausprägen und die nicht durch grobe Veränderungen, wie Tumoren, Embolien usw. bedingt sind. Ob es solche anatomisch nicht faßbare „dyskrasische" Hypophysenstörungen gibt, muß die Hormonforschung zeigen (s. u.).

Leider verspricht eine experimentelle Bearbeitung der Hormonfrage zur Zeit wenig Erfolg, da nach *Neumann* und *Peter* [1] auch im Schulalter eine Prolanausscheidung im Harn nicht in nachweisbarer Menge vorkommt. Auch bei dem Kinde H. war Prolan (ebenso Follikulin) nicht nachweisbar (25. 11. 33) (Hormonlaboratorium der Frauenklinik Prof. *Nürnberger*). Sollte unser Kranker etwas älter werden, so wäre Aussicht vorhanden an Hand des Fehlens von Prolan im Harn nachzuweisen, ob die Hodenatrophie eine Folge von Mindertätigkeit der Hypophyse ist oder „primär", etwa der bei Lebercirrhose vorkommenden vergleichbar [2].

Fruchtbringend scheint uns der Vergleich unseres Falles mit dem von *Th. Brugsch* beschriebenen Krankheitsbild der *Dystrophia osteogenitalis*. Würden wir nur dieses Wort hören und nichts von dem Alter der Patientin wissen, die dieses

[1] *Neumann* u. *Peter:* Z. Kinderheilk. **52**, 24; Klin. Wschr. **1933**. — [2] *Oesterreicher, W.:* Klin. Wschr. **1932; 1933**.

Leiden darstellte, so könnte man vollkommen einverstanden sein mit dieser Bezeichnung eines bestimmten Krankheitskomplexes bei dem Kinde H.: Dysgenitalismus, verbunden mit starker Entkalkung des Skeletes, die bereits zu starken Umbildungen und Verunstaltungen geführt hat. Es fehlen aber die Erscheinungen an Händen und Füßen, die hier eher plump sind, sowie die Schmerzhaftigkeit dieser Glieder, wie es *Brugsch* beschrieben hat. Dagegen ist der Kopf, wie beschrieben, sehr klein, die Schädeldecke firstförmig. Die Weichteile des Gesichts, besonders die Nase, sind *klein*, die Ohrmuscheln jedoch auffällig groß, so daß hier ein dysplastischer Zug sichtbar wird. Bei Akromikrie werden dagegen starke Atrophien an den Ohrmuscheln beschrieben. Fehlt in unserem Falle der Diabetes insipidus, so ist dafür eine *Wachstumsstörung* vorhanden, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf den *Hypophysenvorderlappen* hinweist, der gerade von *Brugsch für die Dystrophia osteogenitalis verantwortlich* gemacht und als *Gegenstück* zur *Akromegalie* hingestellt wird. Der Vergleich mit diesem Krankheitsbild dürfte nützlich sein; eine Identifizierung damit kommt natürlich nicht in Frage. Bei *J. Bauer* (Konstitution und Disposition) finden wir das Bild eines akromegaloiden Riesenwuchses neben einem hypophysären Zwerg, der dazu noch Zeichen der Fettsucht hat. Die Ähnlichkeit mit unserem Kranken fällt in die Augen.

Von den nur klinisch beobachteten Glucogenspeicherkranken zeigen *van Crevelds* und *Biedermanns* Fall den Typus der Dystrophia adiposogenitalis. *Biedermanns* Kranker ist 12 cm, also ungefähr um 10% seiner Länge zu klein für sein Alter, *van Crevelds* Patient mit 7 Jahren nur um 2 cm. Dieses Kind hat nun mit 10 Jahren sogar 132 cm erreicht, das ist 2 cm über dem von *Kornfeld, Pirquet* und *Kramer* angegebenen Wert. Die Wachstumstabelle S. 180 veranschaulicht das. In keinem dieser Fälle kann von Zwergwuchs geredet werden. Dafür ist eine andere auf die Hypophyse hindeutende Wuchsstörung vorhanden, die von *Biedl* auf Hypophysenzwischenlappen und Zwischenhirn bezogen wird, von anderen (*B. Fischer* 1910) auf den Hinterlappen. *R. Plaut* nimmt bezüglich der Stoffwechselstörung in diesen Fällen eine fehlerhafte Tätigkeit des *Vorderlappens* an und *Rothmann* bezieht zuweilen gefundene Hyperglykämien, alimentäre Glucosurie und geringe Kohlehydratetoleranz auf dieselbe Ursache [1] nach Befunden von *Kilian* bei Dystrophia adiposogenitalis und hypophysärer Fettsucht. Nur in wenigen Fällen findet man bei der Dystrophia adiposogenitalis einen Tumor in diesem Teil des Hirnanhanges, am Stiel oder am Infundibulum. Diese werden von *Biedl* als *Fröhlich*sche Krankheit im engeren Sinne bezeichnet. Das im Pubertätsalter ziemlich häufige Krankheitsbild schwindet oft mit der weiteren Entwicklung. *Beumer* [2] rechnet diese vorübergehenden Erscheinungen nicht zu der Dystrophia adiposogenitalis.

Soweit Sektionen von Dystrophia adiposogenitalis ohne Glucogenose vorliegen, lassen sie oft eine lokale Ursache in der Hypophysen-Zwischenhirngegend vermissen. Trotzdem bezeichnet man die Hypothalamusgegend als Sitz der Störung, da Verletzung an diesem Hirnteil im Tierexperiment ähnliche Symptome hervorruft. Der *Stand der Wissenschaft* ist hier also *ähnlich* wie bei *jenen Fällen von Zwergwuchs*, die keine pathologisch-anatomische Störung im Hypophysenvorderlappen zeigen, außer daß die Hypophyse kleiner als gewöhnlich ist. Wie erwähnt, werden *diese* Fälle von *Rössle* zum „infantilistischen Zwergwuchs" gezählt, der auf allgemeiner konstitutioneller Minderwertigkeit aller endokrinen Drüsen oder auf einer cerebralen Störung beruhen soll, von *v. Erdheim*

[1] *Rothmann:* l. c. S. 412. — [2] *Beumer:* Handbuch von *Pfaundler-Schloßmann.*

aber nunmehr doch unter den hypophysären Zwergwuchs gerechnet. Doch bekennt selbst *Rössle* [1], daß man nicht sagen kann, ob der Unterschied zwischen „infantilem" und „hypophysärem" Zwergwuchs wirklich wesentlich oder nur gradweise ist. Da Sektionen von Glucogenosefällen im Schulalter mit nennenswertem „Zwergwuchs" nicht vorliegen, hört hier unser Wissen einstweilen auf.

Überblickt man die *Vorgeschichte der Glucogenspeicherkranken*, so findet man oft *reichlich Anhaltspunkte* für *degenerative Zeichen* bei Geschwistern *(Unshelm, Exchaquet)* und bei den Eltern: Psychische Abartung bis ins schwer Krankhafte hinein wird von der Mutter unseres Patienten H. berichtet. Auch die Durchsicht der Aszendenz bei den übrigen Kranken fördert ähnliche Verhältnisse zutage. Ein Zusammenhang mit diesen Abartungen in der Erbmasse ist durchaus möglich.

Unter 7 bisher als sicher bekannten Fällen von *Glucogenose im Schulalter* zeigen also 5 [2] Störungen in der Körperentwicklung, die auf die *Hypophyse* oder *den funktionell zugehörigen Hypothalamus bezogen werden müssen*. Die Krankheitsbilder sind *nicht* gleichartig, jedoch überwiegt das Vorkommen des äußeren Bildes der „Dystrophia adiposogenitalis". Auf diese *wichtige und neue Feststellung* kommen wir sehr bald zurück.

Die Störungen im Wachstum bei Glucogenspeicherkranken sind verschiedentlich unter den „hepatischen Infantilismus" gerechnet worden.

Diese Bezeichnung wurde zuerst von *Lereboullet* 1901 für leberkranke, in der Entwicklung zurückbleibende Kinder und Jugendliche gebraucht. *Pfaundler* veröffentlicht unter diesem Titel einen Fall von ungeklärter Lebervergrößerung bei einem $8^1/_2$ Jahre alten Jungen, der eigenartige Körperproportionen bei Rückständigkeit im Längenwachstum und in der Intelligenz zeigte. Die Psyche war aber keineswegs infantil. Ob es sich hier um eine Glucogenose gehandelt hat, ist nunmehr kaum feststellbar. *Pfaundler* bezeichnet ausdrücklich den Begriff des Infantilismus als sehr anfechtbar. Er rechnet gemäß der „dissoziierten" Wachstumsrückständigkeiten seinen Kranken unter den „partiellen Infantilismus", der mit Ausnahme von *Kraus* und *Falta* als endokrinen Ursprungs angesehen wird.

Nachdem nun von *v. Gierke* und Nachuntersuchern erkannt worden ist, *daß die Glucogenspeicherkrankheit eine allgemeine Stoffwechselkrankheit* wie etwa der Diabetes mellitus ist und *keine isolierte Lebererkrankung*, wie schon die von *v. Gierke* gewählte Bezeichnung: Hepato-Nephromegalia glycogenica beweist, *möchten wir die bei dieser Krankheit vorkommenden Wachstumsstörungen nicht mehr unter den hepatischen Infantilismus rechnen.*

Eher gehören die Fälle anderer isolierter Lebererkrankungen unter diesen Namen, etwa die hypertrophische Lebercirrhose des Kindesalters, soweit sie fehlerhafte Körperbildung zeigen (Fälle von *Bischoff* und *Brühl*, s. dort weitere Literatur). Aber gerade bei den meist bald zum Ende führenden Cirrhosen der Kinder kommt

[1] *Rössle:* l. c. S. 545. — [2] Fälle von *van Creveld, Biedermann* und *Verf., Schall, Parnas* und *Wagner*. Der 6., der sie nicht zeigt, ist das von *v. Gierke* sezierte 8jährige Mädchen, der 7. der Fall von *Thoenes*. Fall „Louis" von *Exachquet* ist schwer zu beurteilen und wird ausgelassen.

es meist gar nicht erst zu solchen Abwegigkeiten, andere bestehen längere Zeit auch ohne stärkere Beeinträchtigung des Längenwachstums. So bleibt im wesentlichen der „hepatische Infantilismus" jenen unklaren Hepatomegalien mit Wuchsstörungen vorbehalten, die doch gelegentlich auftauchen und aus denen sich später vielleicht noch einmal klarere Krankheitsbilder herausschälen lassen werden.

Wir möchten die Wuchs- und Entwicklungsstörungen bei der Glucogenspeicherkrankheit in solche teilen, die im wesentlichen nur eine *Dystrophie* aufweisen infolge des „inneren Kohlehydrathungers", und in *solche, bei denen endokrine Störungen mit Sicherheit zu erkennen* sind. Die letzte Gruppe wäre zwanglos einzuteilen nach der Art der endokrinen Störung, die, wie erwähnt, recht verschieden aussehen kann, nach bisher mitgeteilten Fällen aber merkwürdig häufig auf die Hypophyse hinweist. Mit dieser Einteilung sei nicht behauptet, es gäbe entweder Dystrophie oder endokrine Störung. Im Gegenteil, wir glauben nur in der Erkenntnis dieser sehr verwickelten Wachstumsirrungen weiter zu kommen, wenn wir ihre verschiedenen Teilerscheinungen auseinanderhalten. Es ist also womöglich eher die Regel als die Ausnahme, daß Dystrophie und endokrine Störung an demselben Kranken zu beobachten sind. Bei den *Säuglingen und Kleinkindern* ist nach bisher Dargestelltem die *Dystrophie* vorherrschend [1]. *Sie besteht noch nicht bei der Geburt.* Im Gegenteil wird von allen hier aufgezählten Kranken erwähnt, daß sie bei der Geburt ein normales, ja sogar ein „sehr gutes" Gewicht gehabt hätten. Der Vergleich mit dem exogenen Kohlehydratmangel bei falsch ernährten Säuglingen, die ehedem normalgewichtig geboren waren, liegt so nahe, daß man unsere Gedankengänge leicht verstehen wird. Es ist vielleicht nötig, den gewählten Begriff der Dystrophie noch besonders festzulegen für die hier in Betracht kommenden Beobachtungen: Es *mangelt diesen dystrophischen Kindern* fast immer *an der altersgemäßen Länge* und sie sind meist besonders *feingliedrig.* Dies gibt ihnen zusammen mit dem großen Bauch das eigentümliche Aussehen (Bilder bei *Unshelm, Loeschke, van Creveld* [2], *Exchaquet*). Da dem bisher üblichen Begriff der Dystrophie die Eigenschaften des Längenmangels und der Feingliedrigkeit nicht unterstehen, fügen wir sie für unseren besonderen Zweck ausdrücklich hinzu. Bei diesen Säuglingen bereits von „Infantilismus" zu reden, widersteht uns. Diese Bezeichnung schließt im allgemeinen auch die geistige Rückständigkeit ein und dieser Punkt ist oft der einzige, der eine Abgrenzung des „Infantilismus" gegen andere Krankheitsbilder zuläßt, z. B. gegen die hypophysären (s. *Rössle, Biedl*).

Nun ist zwar in dem noch nicht 2 jährigen Falle R. 2 von *Unshelm* eine verlangsamte psychische und statische Entwicklung ganz deutlich. Solches sieht man

[1] Daher kommt wohl *Unshelm* zu der Anschauung, daß das Äußere der Glucogenspeicherkranken „typisch" sei. Wir halten dagegen die auftretenden Körperformen eher für mannigfaltig. — [2] *Creveld, van:* Klin Wschr. **1933**.

aber auch bei anderen lange Zeit kranken Säuglingen und jungen Kindern, *ohne* daß man von Infantilismus redet. Dieser Begriff ist überhaupt sehr ausgedehnt worden, dadurch verschwommen und Verwirrung stiftend. Es steht uns die Wahl frei, für unsere beschriebene Dystrophie die Bezeichnung „Infantilismus" zu benutzen, nur weil einzelne wenige Fälle auch eine psychische Rückständigkeit zeigen. Dann müssen zur Benennung der psychisch altersgemäß entwickelten Kinder wieder Abstriche von diesem Begriff gemacht werden, oder wir lassen diese Kategorie fallen und setzen der nichts vorausnehmenden Bezeichnung „Dystrophie" im oben ausgebauten Sinne einige ergänzende Worte hinzu, etwa „mit psychischer Rückständigkeit". Im übrigen verweisen wir auf die Kritik *Rössles* an dem Begriff des „hepatischen Infantilismus" und anderen gleichwertigen Kategorien. Als Sammelbecken für ungeklärte Fälle ist die Bezeichnung durchaus brauchbar.

Untersuchen wir weiter, ob der besonders ausgebaute Begriff jener bei Glucogenose vorkommenden „Dystrophie" irgendwie in das Gebiet des wirklich gut definierten Infantilismus einbricht und dadurch seine Berechtigung verliert. Gehört der Längenmangel untrennbar zu dem Begriff des Infantilismus? Gewiß nicht! Bei *Peritz* finden wir ausgeführt, daß das wirklich Kindliche, das Wachsen, ja erst im und nach dem Pubertätsalter aufhört, daß also gerade im Fortbestand des Wachstums ein wirklich infantilistischer Zug liege, wie er im „Riesenwuchs mit Infantilismus" vorliegt und umgekehrt ist Zwergwuchs noch kein Infantilismus.

Der Fall Siegel von *Parnas* und *Wagner* — hier unter die *v. Gierke*sche Krankheit gerechnet — soll geistig rückständig gewesen sein. Dies Kind hat sicher endokrine Störungen, gehört also nicht zu den Infantilen im engeren Sinne. — Wir möchten annehmen, daß die Wuchsstörung bei dem Kind Siegel derjenigen bei unserem Kranken H. sehr nahekommt.

Sollte aber einmal ein wirklicher Infantilismus mit Glucogenspeicherkrankheit vorkommen, sowohl psychisch wie in den Körperproportionen und in sexueller Hinsicht Rückständigkeiten aufweisen, ohne betonte endokrine Zeichen anderer Art, so wäre dieser als „Infantilismus bei Glucogenose" zu bezeichnen. Wir halten es aber nach den bisherigen Befunden nicht für erlaubt, von „hepatischem Infantilismus" zu sprechen, da es sich einstweilen um teilweise recht verschiedene Körper- und Entwicklungstypen handelt, die dem Begriff des Infantilismus nicht gerecht werden.

Sollte sich der Fall von *Thoenes* als echte Glucogenose herausstellen, so wäre dies ein schönes Beispiel einer reinen Dystrophie infolge des endogenen Kohlehydrathungers. *Thoenes* führt am Schlusse seiner Arbeit bereits fast denselben Gedanken aus. Sein Patient ist altersgemäß proportioniert, jedoch erheblich zu klein, ein Miniaturtyp seiner Altersgenossen. Die Unmöglichkeit, diese Wachstumsstörung mit irgendeiner der bisher bekannten Fälle von „hepatischem Infantilismus" zu vereinigen, wird von *Thoenes* klar herausgearbeitet. Wir sind, obwohl auf ganz anderen Wegen wie *Thoenes,* zu derselben Überzeugung gekommen, daß man die „Ernährungsstörung", die Dystrophie und die endokrinen Abwegigkeiten getrennt herausstellen muß. Auch *van Creveld* weist kurz darauf hin und betont die *Möglichkeit eines direkten Zusammenhanges zwischen gestörten Glucogenstoffwechsel und Verknöcherung* [1].

Zusammenfassung unserer Meinung, die wir uns über unseren Gegenstand gebildet haben: Bei der Glucogenspeicherkrankheit kommen verschiedene Wuchsstörungen vor, die einerseits das Gepräge der

[1] *Creveld, van:* l. c. S. 322, Anm.

„Dystrophie" infolge des inneren Kohlehydrathungers haben, andererseits die Züge innersekretorischer Krankheitsbilder tragen. Diese beiden Störungen können einzeln oder zusammen am gleichen Körper zur Auswirkung kommen. Von den inkretorischen Krankheitstypen sind bis jetzt nur solche bekannt, die auf Störung der Hypophysen-Zwischenhirnfunktion hinweisen. Da die Lokalisation der hypophysären Symptome noch umstritten und ihre Erforschung noch im Fluß ist, gehen wir auf diese Frage noch nicht näher ein. Bisher sind *keine* pathologisch-anatomischen Veränderungen der Hypophyse bei Glucogenspeicherkrankheit gefunden worden. Es muß aber betont werden, daß auch bei Dystrophia adiposogenitalis häufig keine örtlichen Störungen gefunden wurden, ebenso bei infantilistischem Zwergwuchs, der neuerdings als hypophysär angesehen wird. Eine familiär-konstitutionelle Minderwertigkeit des Gesamtorganismus und des endokrinen Systems liegt bei Glucogenspeicherkrankheit wohl sicher vor. Doch *weist das gehäufte Auftreten hypophysär-cerebraler Erscheinungen* womöglich doch auf eine *umschriebenere neuro-endokrine Störung hin.*

Halle a. S., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka-Japan.
Direktor: Prof. Dr. *M. Kasahara.*)

Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

III. Mitteilung.

Die Klinik des Bleimeningismus im Säuglingsalter.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara.**

(Eingegangen am 19. Januar 1934.)

In Japan kommt seit langem eine meningitisartige Krankheit bei Brustkindern vor, welche klinisch der tuberkulösen Meningitis ähnlich ist und doch noch eine bessere Prognose als letztere zuläßt. *E. Baelz* schrieb in seinem Lehrbuch der Pathologie und Therapie der inneren Medizin im Kapitel der tuberkulösen Meningitis folgendermaßen: „. . . Die japanische nicht tödliche Meningitis verläuft genau ebenso, nur tritt statt des 3. Stadiums (das Lähmungsstadium) ein allmählicher Nachlaß aller Erscheinungen ein, und die Patienten erholen sich allmählich. Vollständige Herstellung ist aber die Ausnahme, meist bleibt die geistige und oft auch die körperliche Entwicklung mehr oder weniger zurück. Die meisten Fälle von Idiotismus in Japan sind auf Meningitis während der Dentition zurückzuführen." — Die Ätiologie dieses Leidens ist lange unbekannt geblieben, bis Prof. Dr. *Ikutaro Hirai* im Jahre 1922 es zum erstenmal mit Sicherheit als eine besondere Form von Bleikrankheit der Säuglinge feststellte.

Im folgenden liefern wir eine ausführliche Mitteilung über die Klinik dieser Krankheit, über die in der ausländischen Literatur keinerlei Beschreibungen zu finden sind. Dieses Leiden kommt nur bei Säuglingen vor, die an Bleikrankheit leiden. So kann man in allen Fällen die Bleiquelle nachweisen. Als Bleiquelle spielt die bleihaltige Muttermilch eine wichtige Rolle, wie wir in der II. Mitteilung schon ausgeführt haben. Was das Alter anbetrifft, so kommt der Bleimeningismus in den meisten Fällen um die Dentitionszeit herum vor. Neugeborene und Säuglinge bis zum 3. Lebensmonat bleiben verschont, auch bei Kindern über 2 Jahren kommt dieses Leiden fast nie vor, es werden also Säuglinge vom 6.—12. Lebensmonat häufig von dieser Krankheit befallen.

Entsprechend dem Vergiftungsmodus tritt das Leiden fast nur bei Brustkindern auf. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht zu konstatieren. — Die Krankheit steht in einem gewissen Zusammenhang mit der Jahreszeit. Mit dem Einsetzen der Hitze steigt die Zahl der Erkrankungen; im Juli, August und September ist sie am

häufigsten. In der kalten Jahreszeit beobachtet man das Leiden kaum. Es kommt häufig in den Gegenden vor, wo viel bleihaltige Schönheitsmittel benutzt werden, so auch in Osaka und seiner Umgebung und in Kyoto.

Der Bleimeningismus verläuft ungefähr wie folgt:

I. Das dyspeptische oder initiale Stadium. In diesem Stadium ist der Säugling verstimmt und reizbar. Er schläft nicht gut und ist zum Schreien aufgelegt. Er hat kein Interesse für Spielzeuge. Alle Reflexe sind gesteigert. Appetitlosigkeit stellt sich ein. Der Stuhlgang findet ein- bis siebenmal täglich statt. Anfangs sind die Stühle schleimig-grünlich, später dunkelgrün, schwarzgrünlich oder schwarzbräunlich. Sie sind sauer, riechen aber nicht übel. Selten beobachtet man teerartige Stühle infolge von Darmblutung. Erbrechen ist nicht sehr häufig. Die große Fontanelle ist vorgewölbt und gespannt und pulsiert. Fieber ist nicht vorhanden; zuweilen zeigt sich erhöhte Körpertemperatur (37,5—38° C).

II. Krampfstadium. Das Gesicht sieht sehr unruhig aus. Das Kind ist apathisch, komatös. Die Augen sind nach oben gerollt und verharren manchmal in schiefer Stellung. Die Pupillen sind erweitert und reagieren gegen das Licht sehr träge. Oft tritt Nackenstarre und das *Kernig*sche Phänomen auf. Zuckungen der Gesichtsmuskeln, Zittern der vier Extremitäten und allgemeine Krämpf folgen später.

III. Komatöses Stadium. Die Erscheinungen verschlimmern sich allmählich. Appetit fehlt ganz und das Bewußtsein ist vollkommen gestört. Der Tod erfolgt durch Herz- oder Atmungslähmung. Im Falle der Heilung treten zuweilen Hemmungen der geistigen Entwicklung, Hydrocephalus oder Blindheit sowie Hörstörung auf.

Zu den Erscheinungen des Bleimeningismus bei Säuglingen gesellen sich außer denen der Bleianämie, die wir in einer früheren Mitteilung beschrieben haben, noch meningeale, besonders Hirnreiz- und Hirndruckerscheinungen. Dazu sei noch folgendes bemerkt.

1. *Hautblässe* und *Anämie* der Schleimhäute wurden von Anfang an beobachtet. Öfters ist die Haut, besonders im Gesicht, *subikterisch* gefärbt infolge pathologischer Vermehrung des Serumbilirubins. *Minamide* fand bei 67 Fällen von Säuglingsbleimeningismus den Bilirubingehalt im Blute mittels der *van den Berg*schen Methoden stets erhöht und hält diesen Befund für ein wichtiges Symptom des Leidens.

2. Die eigentümlichen *Liquorveränderungen* bei dieser Krankheit wurden von japanischen Autoren vielfach untersucht. Der Liquordruck ist immer gesteigert, über 300 mm H_2O-Druck ist nicht selten. Das Aussehen ist klar und gelblich, mitunter fein getrübt. Die Xanthochromie ist wechselnd, von blaßgelb bis zitronengelb. In den meisten zum Tode führenden Fällen ist die gelbe Verfärbung des Liquors sehr stark. Beim Stehenlassen bildet sich meistens ein Spinngewebsnetz. Die Reaktion ist schwach alkalisch. Das spezifische Gewicht ist normal oder etwas

erhöht. Die gesamte Eiweißmenge ist ziemlich stark erhöht. Der Zuckergehalt ist normal oder mehr oder weniger vermehrt. Der Globulingehalt ist gesteigert. Chlorgehalt und Phosphorsäuregehalt sind vermehrt. Außerdem wird im Liquor mäßige oder mittelmäßige Lymphocytose nachgewiesen. Keine Bakterien. Die *Tashiro - Levinson*sche Reaktion ist immer positiv. Die Goldsolreaktion und *Takata-Ara*sche Reaktion zeigen einen entzündlichen Typ. Aceton ist immer im Liquor nachweisbar.

In der nachstehenden Tabelle möchte ich die Liquorbefunde bei einigen Fällen dieser Krankheit aufführen (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Nr. der Fälle	Alter (Monate)	Ausgang	Basophil granulierte Erythrocyten (‰)	Reticulocyten (‰)	Liquorbefund						
					Druck (mm H_2O)	Xanthochromie	Lymphocyten (in 1 cmm)	Polynukleäre Leukocyten (in 1 cmm)	Zucker (*Hains*)	Globulinreaktion (*Pandy*)	Eiweis ‰ (*Brandberg*)
1	9	gestorben	2	65	450	+++	34	0	etwas vermehrt	++	0,50
2	11	gestorben	12,5	66	500	+++	55	16	desgl.	+++	0,16
3	8	geheilt	7	43	300	++	7	0	normal	+	0,41
4	14	„	6	27	310	+	33	0	„	+	0,25
5	14	„	4	30	400	++	25	0	„	+	0,33
6	6	gestorben	10	63	500	+++++	70	8	etwas vermehrt	+++	0,50
7	4	geheilt	6	25	350	+++	25	2	normal	++	0,50
8	13	„	1	30	200	++	33	7	„	+	0,16
9	9	„	4	16	260	+	12	0	„	+	0,16
10	9	„	12,5	55	240	+	5	0	etwas vermehrt	++	0,41
11	7	„	2	40	250	++	17	0	desgl.	+	0,50
12	8	„	7,2	42	350	+++	27	4	normal	+	0,16
13	14	„	0,5	23	200	+	10	0	„	+	0,25
14	10	„	0,4	19	350	+	7	2	„	+	0,20
15	11	„	1,5	26	310	+	14	0	„	++	0,41
16	15	„	3,0	33	250	++	13	1	„	+	0,33
17	11	„	2,3	28	400	++	12	1	„	++	0,25
18	4	gestorben	11,5	68	450	+++	41	5	etwas vermehrt	++	0,50
19	7	geheilt	0,2	21	350	++	11	0	normal	++	0,16
20	13	gestorben	6	30	210	+	21	1	„	+	0,50
21	8	geheilt	0,4	22	210	+	9	0	„	+	0,16
22	15	„	1	25	180	+	13	0	„	+	0,16

Prof. *I. Hirai* untersuchte zum erstenmal bei 9 Fällen von Bleimeningismus den Bleigehalt im Liquor mittels Polarograph. Seine Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle wiedergegeben (Tabelle 2).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat er bei 6 von 9 Fällen Blei im Liquor nachweisen können. Dr. *Kusuo Arimichi* in unserer Klinik hat den Bleigehalt im Liquor bei dieser Krankheit mittels *Nakaseko-Nakano-*

scher Mikromethode bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt (Tabelle 3).

Die Tabelle zeigt, daß in sämtlichen Fällen von Bleimeningismus Blei im Liquor nachgewiesen wurde. Dieser Bleigehalt im Liquor stammt höchstwahrscheinlich aus dem Blut. Um dieses Verhalten sicher nachweisen zu können, habe ich gemeinsam mit Dr. *Arimichi* Tierexperimente an mittelgroßen Hunden und Ziegen ausgeführt.

Tabelle 2 (nach Prof. Dr. *I.-Hirai*).

Nr. der Fälle	Name	Alter (Monate)	Zur Bestimmung verwendete Liquormenge (cc)	Gefundenes Blei (mg)	Bleigehalt in 1 000 000 ccm Liquor (g)
1	M. Y.	7	57	—	—
2	H. N.	11	27	0,010	0,37
3	K. T.	18	24	0,006	0,25
4	T. N.	13	28	0,010	0,36
5	T. M.	9	56	0,015	0,27
6	G. H.	12	20	0,010	0,50
7	S. Y.	18	61	0,010	0,16
8	N. K.	11	21	—	—
9	M. Y.	5	45	—	—

Das Blei wurde per os gegeben. Der Liquor wurde mittels Suboccipitalstichmethode gewonnen, das Blei nach *Nakasek*oscher Methode bestimmt. Eine gewisse Menge Liquor wurde zur Veraschung 20 Stunden lang im elektrischen Ofen (90 bis 95° C) aufgestellt. Die Asche wird in n/10 Salpetersäure gelöst und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag, in warmer Salpetersäure gelöst, wird nach Neutralisierung mit Ammoniak mit Essigsäure angesäuert. Das nach Zusatz von chromsaurem Kali gebildete chromsaure Blei wird mit Natrium-Thiosulfatlösung titriert.

Versuch 1. Eine Ziege, 15000 g schwer, bekommt im Laufe von 10 Tagen 270 g Bleiacetat. Bleimenge im Liquor: 0,95 g in 1000000 ccm Liquor.

Versuch 2. Eine Ziege, 8630 g schwer, bekommt im Laufe von 10 Tagen 70,2 g Bleiacetat. Bleimenge im Liquor: 0,91 g in 1000000 ccm Liquor.

Versuch 3. Eine Ziege, 6150 g schwer, bekommt im Laufe von 7 Tagen 37 g Bleiacetat. Bleimenge im Liquor; 0,83 g in 1000000 ccm Liquor.

Tabelle 3.

Nr. der Fälle	Name	Alter (Monate)	Zur Bestimmung verwendete Liquormenge (ccm)	Gefundenes Blei (mg)	Bleigehalt in 1 000 000 ccm Liquor (g)
1	I. U.	19	50,0	0,01174	0,23
2	K. S.	14	54,0	0,00416	0,08
3	F. K.	10	20,0	0,00691	0,34
4	Y. K.	7	23,5	0,00587	0,25
5	K. S.	8	41,1	0,01382	0,34

Versuch 4. Da die Menge des Hundeliquors normalerweise verhältnismäßig gering ist, bestimmten wir die Bleimenge in den Sammelspinalflüssigkeiten der 5 vergifteten Hunde. Hund 1 (2850 g schwer) bekommt im Laufe von 13 Tagen 9,5 g, Hund 2 (3640 g schwer) im Laufe von 11 Tagen 10,5 g, Hund 3 (2610 g schwer) im Laufe von 11 Tagen 7,4 g, Hund 4 (2640 g schwer) im Laufe von 9 Tagen 4,84 g, Hund 5 (2300 g schwer) im Laufe von 11 Tagen 4,58 g Bleiacetat. — Bleimenge im Liquor: 0,28 g in 1000000 ccm Liquor.

Aus sämtlichen Versuchen ist zu ersehen, daß bei der Bleivergiftung von Tieren das Blei in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden kann. Es ist im allgemeinen klinisch und experimentell schon bewiesen, daß zwischen den neurotoxischen Symptomen und der Blut-Liquorschranke eine enge Beziehung besteht. Deshalb ist es von hohem Interesse, die Schrankenfunktion bei dieser Krankheit zu untersuchen.

Dr. *M. Tatsumi* hat in unserer Klinik die Blut-Liquorschranke mittels der Uraninmethode geprüft und zur gleichen Zeit auch den Bilirubingehalt im Blutserum bestimmt. Zu diesem Zwecke injizierte er intramuskulär 10%ige Uraninlösung. Die pro Kilogramm verabreichte Uraninmenge betrug 0,02 g bei 4monatigen bis zu 1 Jahr alten Säuglingen. Bei Kindern über 1 Jahr wurde 0,03 g pro Kilogramm intramuskulär injiziert. 30—50 Min. nach erfolgter Injektion wurde die Konzentration des Uranins im Liquor colorimetrisch bestimmt. Der Bilirubingehalt im Blutserum wurde nach der Methode von *Meulengracht* festgestellt. Nach einer früheren Mitteilung von *Tatsumi* aus dieser Klinik ist ein Übergang von Uranin in den Liquor bei der obengenannten Injektionsmenge völlig ausgeschlossen. Er hat in 44 Fällen unserer Krankheit die Schrankenfunktion geprüft. In der folgenden Tabelle sind einige seiner Versuche herausgegriffen (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Nr. der Fälle	Körpergewicht (kg)	Alter (Monate)	Uraninmenge pro kg Körpergewicht (g)	Untersucht nach (Mt.)	Konzentration des in den Liquor übergegangenen Uranins (%)	Xanthochromie des Liquors	Bilirubingehalt im Blutserum *(Meulengracht)*
1	6,4	9	0,02	30	0,000008	+++	12,2
2	8,9	11	0,02	50	0,000020	+++	12,5
3	6,8	8	0,02	50	0,000004	++	9,1
4	7,0	14	0,03	50	0,000007	+	7,0
5	7,8	14	0,03	50	0,000028	++	12,6
6	5,5	6	0,02	50	0,000050	+++++	35,0
7	6,3	4	0,02	50	0,000030	+++	17,5
8	6,6	13	0,03	50	0,000039	++	11,2
9	7,5	9	0,02	50	0,000013	+	7,5
10	9,0	9	0,02	50	0,000012	+	6,2
11	7,0	7	0,02	50	0,000016	++	11,0
12	7,0	6	0,02	50	0,000008	++	8,5
13	10,0	14	0,03	30	0,000007	+	7,0
14	10,2	10	0,02	30	0,000010	+	5,2
15	7,6	11	0,02	30	0,000008	+	5,0
16	7,4	15	0,03	30	0,000013	++	7,5
17	8,3	11	0,02	30	0,000010	++	7,7
18	5,3	4	0,02	30	0,000020	+++	13,2
19	7,1	7	0,02	30	0,000008	++	8,4
20	8,2	13	0,03	30	0,000028	+++	16,1
21	7,4	8	0,02	30	0,000004	+	6,0
22	6,6	15	0,03	30	0,000005	+	8,5
23	6,0	8	0,02	30	0,000008	+	7,0

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, zeigt sich in sämtlichen Fällen eine ziemlich starke Steigerung des Übergangs von Uranin in den Liquor. Es ist noch von Interesse, daß man auch bei klinisch schweren Fällen einen vermehrten Uraninübergang im Liquor bemerken kann. Außerdem geht aus der Tabelle hervor, daß die Stärke des Überganges von Uranin

in den Liquor mehr oder weniger mit dem Bilirubingehalt im Blutserum zusammenhängt. In den Fällen, in denen sich klinisch schwere meningitische Erscheinungen zeigten und der Patient schließlich starb, konnte man einen hohen Bilirubingehalt im Blutserum konstatieren. Diese Tatsache spielt also zur Klärung der Entstehung des Bleimeningismus eine große Rolle.

Es ist daher von Interesse, den Zustand der Blut-Liquorschranke bei einfacher Bleianämie ohne meningitische Erscheinungen zu bestimmen. 17 Fälle der Bleianämie im Säuglings- und Kleinkindesalter kamen zur Untersuchung. Die Prüfungsmethode der Schrankenfunktion war ganz dieselbe wie oben. In allen Fällen von Bleivergiftung, die keinerlei meningitische Erscheinungen aufwiesen, ließ sich kein Übergang von Uranin in den Liquor nachweisen. Daraus läßt sich schließen, daß bei dieser Krankheit ein enger Zusammenhang zwischen den meningitischen Erscheinungen und der Schrankenfunktion besteht.

3. Es wurden schon von vielen Autoren darauf hingewiesen, daß nicht das im Körper aufgespeicherte Blei schädigend wirkt, sondern das den Körper durchströmende Blei *(Erlenmeyer, Fairhall, Legge, Lehmann, P. Schmidt, Straub, Teleky* u. a.*)*. Dr. *Arimichi* hat kürzlich in unserer Klinik den *Bleigehalt im Blut* bei Bleimeningismus nach der *Nakaseko-Nakano*schen Methode bestimmt (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Nr. der Fälle	Name	Alter (Monate)	Zur Analyse verwendete Blutmenge (ccm)	Gefundenes Blei	Bleigehalt in 1000000 ccm Blut
1	K. I.	23	43,0	0,013129	0,28
2	I. O.	7	40,0	0,098022	2,34
3	T. T.	13	48,0	0,020730	0,41
4	O. S.	8	18,0	0,007601	0,39
5	K. S.	8	34,0	0,103650	2,97
6	N. C.	20	71,0	0,2526296	3,45

Nach der Tabelle kann man konstatieren, daß in allen Fällen von Bleimeningismus der Bleistrom nachgewiesen werden konnte.

4. *Meningitische Erscheinungen* gehören zu den wichtigsten Symptomen dieser Krankheit; es sind im allgemeinen Hirndruck- und Hirnreizsymptome. Anfangs ist das Kind stark reizbar und sehr empfindlich gegen Geräusche. Es schläft sehr schlecht. Die Patellarreflexe sind immer gesteigert. Die Nackenstarre ist ein häufiges Symptom. Das *Kernig*sche Phänomen wird selten beobachtet. Das *Babinski*sche Phänomen und der Fußclonus werden zuweilen festgestellt. Zitternde Hände und allgemeine Krämpfe kommen öfters vor, außerdem Zuckungen der Gesichtsmuskeln. In schweren Fällen sind die Krämpfe stets klonisch und tonisch und wiederholen sich.

5. *Augensymptome.* Die Pupillen sind anfangs verengt. Die Lichtreaktion ist träge. Häufig beobachtet man nach oben gerollte Augen. Zuweilen kommt Strabismus vor. Im Augenhintergrund findet man anfangs immer Stauungspapille und verwaschene Sehnervenpapille.

6. Der *Harn* enthält zuweilen Eiweiß, Zucker und Indican, häufig auch Aceton (22,4—43%), nach *Matsumoto* und *Fukushima* etwa bei der Hälfte der Erkrankten. Urobilin und Urobilinogen sind oft nachweisbar. *Inano* fand Hämatoporphyrin bei 9 von 20 Fällen. Nach meiner Erfahrung ist Hämatoporphyrinurie bei dieser Krankheit sehr selten.

7. Blutbefund. Die morphologischen Veränderungen im *Blut* sind charakteristisch und für die Diagnose wichtig. Im allgemeinen konstatiert man eine Verminderung des Hämoglobins und der Erythrocyten, sowie Leukocytose. Das Auftreten von basophilgranulierten Erythrocyten ist konstant, im allgemeinen können 3—5—10 in einem Gesichtsfeld erscheinen. Besonders bei schweren Fällen wächst die Anzahl der basophilgranulierten Erythrocyten an (20—30 in einem Gesichtsfeld). Die Anzahl der Gebilde hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Die Reticulocyten im Blut sind immer vermehrt. Bei gesunden Säuglingen beträgt ihre Zahl etwa $2‰$, bei erkrankten jedoch $20—100‰$. Außerdem wurden die morphologischen Veränderungen der Erythrocyten, Polychromasie, Anisocytose, azurophile Erythrocyten, *Hofer-Jolly*sche Körperchen und *Cabot*sche Ringkörperchen nachgewiesen. Die Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung ist entweder verstärkt oder normal. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist entweder verzögert oder beschleunigt. Der Blutzucker ist im allgemeinen vermehrt. Die Leukocyten sind in leichten Fällen normal, dagegen konstatiert man bei schweren Fällen Leukocytose. Die Anzahl der eosinophilen Zellen ist entweder normal oder etwas vermindert, bei schweren Fällen fehlen sie zuweilen ganz. Sehr selten treten Plasmazellen und Mikrocyten auf. *Kuhara* fand bei 18 Fällen von Bleimeningismus stets eine Rechtsverschiebung der Neutrophilen.

8. Die eigenartigen *Knochenschatten im Röntgenbild*, über die wir schon früher berichtet haben, fand *Hiroshima* in allen 28 untersuchten Fällen auch hier.

In bezug auf die Entstehungsursache der meningitischen Erscheinungen bei Säuglingsbleivergiftung bestehen noch geteilte Meinungen. Einige Autoren sehen diese als ein fortgeschrittenes Stadium der chronischen Bleivergiftung an oder erklären sie für identisch mit der Bleimeningitis oder Encephalopathia saturnina bei Erwachsenen. Man muß jedoch den Umstand in Betracht ziehen, daß der Säuglingsbleimeningismus nur in einem bestimmten Alter und nur in der heißen Jahreszeit anzutreffen ist. Diese Tatsache deutet meiner Ansicht nach darauf hin, daß außer der Bleivergiftung noch andere Faktoren, wie z. B. Acidose, hierbei eine große Rolle spielen.

Zusammenfassung.

In Japan findet sich ein eigentümlicher Säuglingsmeningismus, der in seinen klinischen Erscheinungen der tuberkulösen Meningitis sehr ähnelt, jedoch eine günstigere Prognose als jene zuläßt. Charakteristisch für diese Krankheit ist, daß sie auf die heiße Jahreszeit beschränkt ist und ausschließlich Brustkinder mit Bleivergiftung während der Dentitionszeit heimsucht.

Literaturverzeichnis.

Baelz: Lehrbuch der inneren Medizin. — *Hirai:* Proc. imp. Acad. Tokyo **2** (1926). — *Kasahara* u. *Hiroshima:* Z. Kinderheilk. **53** (1932). — *Tatsumi:* Jb. Kinderheilk. **135** (1932).

Osaka, Kaiserl. Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka, Japan.
Direktor: Prof. Dr. *M. Kasahara.*)

Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

IV. Mitteilung.

Die cutane Hautreaktion mit Schwefelnatrium bei infantiler Bleivergiftung.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara** und **Schun-Ichi Mii.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Januar 1934.)

L. Lewin hat schon im Jahre 1907 beschrieben, daß die Haut bei an Saturnismus chronicus erkrankten Erwachsenen infolge der Aufspeicherung von Blei nach Bestreichen mit einer 5%igen Lösung von Schwefelnatrium oder Schwefelammonium sofort eine Reaktion zeigt. Die bestrichenen Hautstellen färben sich dabei durch Bildung von Schwefelblei schwarz. Nach seiner Beschreibung ist die Reaktion bei frischen Fällen stärker als bei alten.

Abb. 1.

Sano und *Wakao* benutzten die obengenannte Methode bei infantiler Bleivergiftung. Dabei strichen sie entweder mit einem mit Wasser befeuchteten Krystall von Schwefelnatrium über Haut oder Nägel oder trugen mit einem Pinsel eine konzentrierte Schwefelnatriumlösung auf. Falls sich die bestrichene Stelle schwarz oder bräunlichschwarz färbte, wurde die Reaktion als positiv bezeichnet. Mit dieser Methode untersuchten die beiden Autoren 27 Fälle von infantiler Bleivergiftung (15 Fälle von Bleimeningismus, 6 Fälle von Bleianämie und 6 fragliche Fälle). Unter den 15 Fällen von Bleimeningismus zeigten 12 eine positive Hautreaktion, 14 eine positive Fingernagelreaktion und 11 eine positive Zehennagelreaktion. Bei den Fällen von Bleianämie und den fraglichen Fällen war die Hautreaktion 8mal, die Fingernagelreaktion ebenfalls 8mal und die Zehennagelreaktion 4mal positiv. Bei weiteren 38 Säuglingen in einem Alter von 2—18 Monaten, die klinisch keinerlei auf Bleivergiftung hinweisende Symptome zeigten, fiel die Reaktion absolut

negativ aus. Daraus schlossen die Autoren, daß diese Methode ein überaus einfaches und brauchbares Hilfsmittel für die Diagnose der Bleivergiftung sei.

Im folgenden möchten wir über die cutane Bleireaktion mit Schwefelnatrium berichten, die, verglichen mit der *Sano-Wakao*schen percutanen Methode, noch bedeutend empfindlicher ist.

Man läßt einen Tropfen einer 25%igen Schwefelnatriumlösung auf die vorher mit Alkohol gereinigte Beugefläche des Unterarmes oder auf den Nagel auftropfen. Sodann wird ein etwa 0,5—1 cm langer Kreuzschnitt ganz oberflächlich mit einer bereits sterilisierten Impflanzette auf Haut oder Nagel angelegt. Bei einem positiven Ausfall dieser Bleireaktion tritt schon nach wenigen Sekunden eine schwärzliche oder schwarzbraune Kreuzlinie auf Haut oder Nagel zutage (Abb. 1 und 2).

Abb. 2.

Mit dieser Methode untersuchten wir 100 Fälle von infantiler Bleivergiftung und nahmen gleichzeitig eine derartige Prüfung an 96 Müttern der erkrankten Säuglinge vor. Außerdem verglichen wir unsere Methode mit derjenigen von *Sano* und *Wakao*. Die Ergebnisse der Prüfungen sind in den folgenden Tabellen niedergelegt (Tabellen 1—4).

Tabelle 1. Cutane und *Wakao-Sano* sche Hautreaktion bei infantiler Bleivergiftung.

	Zahl der Fälle	Kutane Bleireaktion		*Wakao-Sano*sche Reaktion	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Bleianämie	81	50 (61,7%)	31 (38,3%)	41 (50,6%)	40 (49,4%)
Bleimeningismus .	19	15 (79,9%)	4 (20,1%)	9 (47,5%)	10 (52,5%)

Tabelle 2. Nagelreaktion nach Schnitt und *Wakao-Sano*scher Methode bei infantiler Bleivergiftung.

	Zahl der Fälle	Schnittmethode		*Wakao-Sano*sche Methode	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Bleianämie	61	16 (26,2%)	45 (73,8%)	17 (27,9%)	44 (72,1%)
Bleimeningismus .	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)

Tabelle 3. Cutane und *Wakao-Sano*sche Hautreaktion an Müttern der bleierkrankten Säuglinge.

	Zahl der Fälle	Cutane Bleireaktion		*Wakao-Sano*sche Reaktion	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Bleianämie	77	52 (67,5%)	25 (32,5%)	38 (49,3%)	39 (50,7%)
Bleimeningismus .	19	13 (68,4%)	6 (31,6%)	7 (36,8%)	12 (63,2%)

Tabelle 4. Nagelreaktion nach Schnitt und *Wakao-Sano*scher Methode an Müttern der bleierkrankten Säuglinge.

	Zahl der Fälle	Schnittmethode		*Wakao-Sano*sche Methode	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Bleianämie	56	24 (43,0%)	32 (57,0%)	25 (44,6%)	31 (55,4%)
Bleimeningismus .	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)

Wie die Tabellen zeigen, beträgt die positive cutane Bleireaktion mit Schwefelnatrium bei 100 Fällen von infantiler Bleivergiftung 65%, während die positive Reaktion bei *Sano-Wakao*scher percutaner Methode nur 50% ausmacht. Die Mütter der erkrankten Kinder reagierten nach cutaner Methode in 67,7% positiv, während bei percutaner Methode 46,9% ein positives Resultat zeigten. Daraus kann man schließen, daß die cutane Bleireaktion viel empfindlicher ist als die percutane. Wie aus den Tabellen 3 und 4 ersichtlich ist, beträgt bei infantiler Bleivergiftung die positive Nagelreaktion bei der Schnittmethode nur 27%, während sie bei der *Wakao-Sano*schen Methode 31% erreicht. Die Mütter reagierten bei der ersteren Methode in 39,1% und bei der letzteren in 42% positiv.

Die positive cutane Bleireaktion mit Schwefelnatrium hat daher viel größeren diagnostischen Wert zur Erkennung der infantilen Bleivergiftung. Bei negativem Ausfall kann man eine Bleivergiftung nicht ohne weiteres ausschließen.

Zusammenfassung.

1. Die cutane Bleireaktion mit Schwefelnatrium ist eine einfache und praktisch brauchbare Methode für die Diagnose der infantilen Bleikrankheit.

2. Vergleicht man die cutane Bleireaktion mit der percutanen *Sano-Wakao*schen Methode, so ergibt sich, daß der Prozentsatz der positiven Ausfälle bei der ersten Methode viel größer ist und fragliche Reaktionen seltener sind als bei der letzteren.

Literaturverzeichnis.

*Lewin, L.: Eulenburg*s Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., Bd. 2. 1907. — *Sano* u. *Wakao:* Jika Zashi (jap.) **295**.

Osaka, Kaiserliche Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der I. Abteilung des Weißen Kreuz-Kinderspitals in Budapest.)

Xeroderma pigmentosum und Rachitis.

Von

Privatdozent Dr. **Géza Petényi.**

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 31. Januar 1934.)

Im folgenden beschreiben wir eine bisher nicht bekannte Entstehungsweise der Rachitis. Die Untersuchungen im letzten Jahrzehnt haben die Ätiologie der Rachitis weitgehend geklärt. In den meisten Fällen entwickelt sich die Rachitis in der Weise, daß ein junger, wachsender Organismus in den Herbst- und Wintermonaten zu wenig Sonne erhält, infolgedessen bildet sich in der Haut wenig D-Vitamin, der D-Vitaminmangel löst dann die Stoffwechselstörung aus, welche letzten Endes die klinischen Erscheinungen der Rachitis hervorruft. In einem kleinen Teil der Fälle findet man andere Entstehungsbedingungen; bei der *renalen Rachitis* ist D-Vitaminzufuhr allein nicht wirksam, hier wird die Stoffwechselstörung (erhöhte P.- und Ca.-Verluste) durch die ungenügende Funktion der Nieren hervorgerufen. Bei der *Gerstenberger*schen *hepatischen Rachitis* spielt die Lebercirrhose eine ätiologische Rolle. Die Entstehungsbedingungen der in der Pubertätszeit auftretenden Spätrachitis (Pubertätsrachitis) sind noch nicht genügend geklärt. Nach unserer Beobachtung kann die chronische Hautveränderung, welche beim Xeroderma pigmentosum resultiert, ebenfalls zu Rachitis führen.

Gy. T., 9 Jahr altes Mädchen, wurde im September 1932 in der Ambulanz vorgestellt. Erstes Kind. Eltern und eine Schwester gesund. Keine Konsanguinität. Keine ähnliche Krankheit in der Familie. Geburtsgewicht 1900 g. Muttermilch 7 Monate lang. Geht mit 2 Jahren. Erster Zahn $1^1/_2$ Jahre. Spricht mit 1 Jahr. Im Kleinkindesalter zweimal Lungenentzündung. Im Alter von 1 Jahr begann eine Hauterkrankung. Es erschien im Gesicht, dann an den Extremitäten ein auffallend roter Ausschlag, welcher später gelblich bzw. braun wurde. Die Hauterkrankung besteht seither fortwährend, im Sommer wird sie stärker, im Winter verbessert sie sich. Immer war sie ein schwaches, in der Entwicklung zurückgebliebenes Kind. *Str. pr.* Länge 112 cm. Kopfumfang 48 cm. Brustumfang 52 cm. Sitzhöhe 63 cm. Symphysis – Sohle 53 cm. Armlänge 43 cm. Hand $12^1/_2$ cm. Fuß 15 cm. Gewicht $13^1/_2$ kg. Untersetztes, mageres, schwaches Kind, mit ältlichem Gesichtsausdruck. Dünne Knochen. Fast sämtliche Finger zeigen Deviation nach rechts oder links. Der letzte Phalanx des Daumens und des kleinen Fingers verschmälert sich gegen die Spitze. Linker Daumen kürzer und dünner als der rechte. Dolichocephaler Schädel. Zähne 10/10. Gelbliche, unregelmäßig stehende Zähne; ausgedehnte Schmelzhypoplasien an den Schneide-, Eckzähnen und den Molaren. Oberhalb der Schneide bzw. Kaufläche sieht man einen 2—3 mm langen stark verdünnten Saum. Am Halse der oberen Schneidezähne zirkulärer Caries. Die Bewegung in den Ellenbogen- und Schultergelenken ist wegen der narbigen und geschrumpften Beschaffenheit der Haut an der oberen Extremität in mäßigem Grade gehindert. Vollkommene Streckung im Ellenbogengelenk ist nicht möglich. *Hautveränderungen:* Die Haut ist am Halse und am Rumpfe, ausgenommen die gluteale Gegend, von normaler Farbe und Beschaffenheit, ab und zu sieht man nur weißliche atrophische Bezirke von ungefähr Linsengröße. Die Haut im Gesicht und an den Extremitäten ist im ganzen als nicht normal zu betrachten. Kaum einige linsen- bis hellergroße

Hautbezirke sind von normalem Aussehen. Die Haut zeigt mannigfaltige Veränderungen auf; der erste Eindruck ist, daß sie fleckig ist; man sieht linsen- bis hellergroße, teilweise rote und etwas geschwollene, teilweise bräunliche glatte, verdünnte, teilweise weiße atrophische Bezirke nebeneinander. Am Oberarm einige teleangiektatische Flecke. Den größten Teil der Veränderungen machen die Pigmentflecken aus. Am linken Oberarm, an der Stelle der Blatternimpfung, ein fünfkronengroßer weißlicher narbiger Bezirk. Oberhalb des Handgelenkes und Ellenbogengelenkes, beiderseits markgroße, mit dicker Hornschicht bedeckte Stellen. Kaum einige Wimpern. Mäßiges Entropium am oberen Lid. Brust-Bauchorgane und das Nervensystem zeigen keine nennenswerten Veränderungen auf. Kein auf Lues hinweisendes Symptom. Tuberkulinreaktionen und Wassermann negativ. Grundumsatz (*Krogh*) — 13%. Serumcalcium 8,8, Serumphosphor 4,8. Die Diagnose war entsprechend der Hautveränderungen *Xeroderma pigmentosum*, mit Zurückbleiben schwereren Grades im Wachstum.

Die kleiderbedeckte Haut des Rumpfes — das Kind trug im Sommer Schwimmhosen —, zeigte wenig Veränderung, die übrigen Hautbezirke, welche Sonnenbestrahlung bzw. diffuses Licht erhielten, waren so voll mit entzündlichen, atrophischen und pigmentierten Stellen, daß kaum einige intakte Hautinseln zu sehen waren. Wir dachten daran, daß unter diesen Bedingungen die ausreichende Versorgung des Organismus mit D-Vitamin fraglich sei. Die Nahrung enthält zwar eine gewisse Menge D-Vitamin, sie reicht aber unter normalen Ernährungsverhältnissen nicht zur Deckung des D-Vitaminbedarfs aus. Der größte Teil des nötigen D-Vitamins entsteht in der Haut infolge der Wirkung der Sonnenstrahlen. Unter „Haut" verstand man in den bisherigen einschlägigen Untersuchungen immer gesunde, sich unter physiologischen Bedingungen befindliche Haut, und die Frage, ob in der Haut, wenn sie schwere pathologische Veränderungen aufweist, die Umwandlung des Ergosterins in D-Vitamin auf Sonnenbestrahlung sich vollziehen kann, wurde nicht aufgeworfen. Es schien von Wert zu sein, diese Frage eingehender zu untersuchen. Bei wachsendem jungem Organismus kann man als Indicator des D-Vitaminmangels die Veränderungen der Knochenstruktur heranziehen. Wir verfertigten Röntgenaufnahmen von den Extremitätenknochen. Die Röntgenuntersuchung deckte zahlreiche Veränderungen auf.

An dem unteren Femurende ist die Epiphysenlinie unscharf, verwaschen, sieht an einzelnen Stellen aus wie ausgenagt. Oberhalb der Epiphysenlinie, parallel mit derselben, befindet sich ein ungefähr 5 mm breiter Saum, wo der Kalkgehalt wesentlich größer und keine Struktur zu sehen ist. Der Übergang zu dem oberhalb des Saumes befindlichen strukturierten Knochenschatten ist nicht scharf. Die proximale Femurepiphysenlinie ist nicht ganz scharf, erhöhte Kalkablagerung sieht man aber nicht. Die Struktur des Schenkelhalses ist etwas rarefiziert. Die Radius- und Ulnaepiphysenlinien sind ebenfalls verwaschen, an je einer Stelle ausgenagt. Oberhalb der Epiphysenlinie befindet sich am Radius ein 2 mm, an der Ulna ein 1 mm breiter Saum mit vermehrtem Kalkgehalt und ohne Struktur. Dieselben Veränderungen findet man an der proximalen und distalen Tibiaepiphysenlinie mit 3 bzw. 1 mm breitem

Saum. An den langen Röhrenknochen ist die Corticalis im Verhältnis zur Spongiosa dick. Der Kalkgehalt der Knochen scheint im allgemeinen vermindert zu sein (s. Abb. 1).

Die beschriebenen Veränderungen entsprechen vollkommen dem *geheilten bzw. in Heilung begriffenen rachitischen Knochenprozeß.* Bei anderen Krankheiten findet man diese Veränderungen in der beschriebenen Verteilung nicht.

Abb. 1. Rechtes Kniegelenk.

Für die Knochenveränderungen kommen folgende Erklärungsmöglichkeiten in Betracht. 1. Das Xeroderma pigmentosum spielt eine auslösende Rolle bei der Entstehung der Rachitis; infolge der ausgedehnten stationären Hautveränderungen erhält der Organismus zu wenig Sonnenstrahlung und wird infolgedessen mit D-Vitamin chronisch ungenügend versehen, und so entwickelt sich die Rachitis. 2. Es kommt aber auch in Betracht, daß die zwei Prozesse, das Xeroderma pigmentosum und die Rachitis, sich voneinander vollkommen unabhängig entwickelten und die Koincidenz nur zufällig ist.

Für die Beurteilung muß man folgende Umstände berücksichtigen. Wenn wir annehmen, daß der rachitische Prozeß unabhängig von den Hautveränderungen ist, so bleibt ungeklärt, wie der Knochenprozeß zustande gekommen ist. Bei der klinischen Untersuchung ließ sich nichts feststellen (Nierenveränderung, Lebercirrhose, unrichtige Ernährung, Diabetes mellitus, Coeliakie, beginnende Pubertät), was für die Spätrachitis verantwortlich gemacht werden könnte. Dieser Umstand würde schon allein darauf hinweisen, daß wir eine von den bisher bekannten abweichende Ätiologie suchen müssen.

Nach der Erfahrung ist die perennierende Rachitis, welche nicht durch Ultraviolettmangel oder durch Nährschaden, sondern in Verbindung mit den oben erwähnten Krankheiten zustande gekommen ist, für die Therapie schwer zugänglich. Die Bestrahlung oder die üblichen Dosen des D-Vitamins sind unwirksam. In unserem Falle zeigte aber der Knochenprozeß, ohne Anwendung irgendeines besonderen beabsichtigten therapeutischen Verfahrens, weitgehende Heilung auf. Das Kind sahen wir zuerst im September und laut Anamnese trug es während des ganzen Sommers nur einen leichten dünnen Badeanzug. Dementsprechend war das Kind einer stärkeren Isolation ausgesetzt. Daß tatsächlich die intensivere Insolation während des Sommers eine heilende Wirkung aus-

geübt hat, zeigt der Umstand, daß die Heilung des Knochenprozesses nicht älteren Datums war, sondern akut erfolgte. Dies läßt sich aus dem strukturellen Verhalten der Knochen feststellen. Wie aus dem obigen Röntgenbefunde zu entnehmen ist, ist die geheilte rachitische Zone mit der stärkeren Kalkablagerung strukturlos und die Epiphysenlinie nicht scharf. Wenn die Heilung schon früher eingetreten wäre, hätten wir, wenn auch nicht ganz normale, doch wenigstens eine trübe verwaschene Struktur mit annähernd normalem Kalkgehalt und scharfer Epiphysenlinie beobachten können. Unseren Gedankengang kann man dahin zusammenfassen: die Annahme, daß in unserem Falle die Koincidenz von Xeroderma pigmentosum und Rachitis nur zufällig sei, ist nicht haltbar; im Gegenteil, man muß annehmen, daß das Xeroderma pigmentosum eine auslösende Rolle bei der Entstehung der Rachitis spielte; der Entwicklungsgang dieser Rachitis weicht in einem Punkte von der Rachitis ab, die man im Säuglings- und Kleinkindalter im allgemeinen sehen kann. Bei der gewöhnlichen Rachitis entwickelt sich erst dann die Rachitis, wenn die Haut zu wenig ultraviolette Strahlen erhält, hier hingegen kann sich wegen der ausgedehnten Hautveränderungen auch bei entsprechender Insolation die Umwandlung des Ergosterins in D-Vitamin nicht in genügender Menge vollziehen. Es ist wahrscheinlich, daß die Heilung dieser Rachitis durch Bestrahlung eventuell noch vorhandener intakter Hautbezirke, oder auf perorale Vitamin D-Fütterung ebenso schnell erzielen läßt, wie die der gewöhnlichen Säuglingsrachitis.

Knochenveränderungen wurden bisher bei an Xeroderma pigmentosum Erkrankten nicht beobachtet. Das Studium der mitgeteilten zahlreichen Krankengeschichten zeigt, daß die Kranken in dieser Richtung im allgemeinen kaum untersucht worden sind. In einem von *Brusgaard* mitgeteilten Fall findet man gewisse Knochenveränderungen. Eine bestimmte Diagnose war in *Brusgaards* Fall nicht zu stellen. Differentialdiagnostisch kam Xeroderma pigmentosum in Betracht. Professor *Brusgaard* hatte die von dem Kranken verfertigten Originalröntgenbilder zur Einsichtnahme übersandt [1]. Die hier sichtbaren Veränderungen stehen bestimmt nicht mit einem vorangegangenen rachitischen Prozeß im Zusammenhang (Veränderungen nur an der unteren Extremität, hochgradige Atrophie an den Fußknochen, einzelne verdickte Epiphysislinien, unregelmäßige intensive Kalkherde).

Zusammenfassung.

In einem typischen Fall von Xeroderma pigmentosum (9 Jahre altes Kind) wird eine Spätrachitis festgestellt; die Entstehung der letzteren wird auf den Umstand zurückgeführt, daß infolge der chronischen Hauterkrankung die Umwandlung des Ergosterins in D-Vitamin in unzureichender Menge erfolgt.

Budapest IX. Tüzoltó u. 7.

[1] Professor *Brusgaard* danke ich für seine Liebenswürdigkeit auch an dieser Stelle.

(Aus der I. Universitätsfrauenklinik Wien. Derzeitiger Leiter: Dozent Dr. *L. Kraul.*)

Die galvanische Nervenerregbarkeit in der Neugeborenenperiode.

Von

E. Klaften und R. Wagner.

(Eingegangen am 5. Februar 1934.)

Ebenso wie in den ersten Lebenswochen trotz der mangelhaften Entwicklung der Hemmungsbahnen die Reflexerregbarkeit eine relativ geringe ist, so ist, wie auch *Reuß* [1] hervorhebt, die galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven beim Neugeborenen eine gegenüber dem späteren Säuglingsalter herabgesetzte. In der Norm besteht, wie schon *Salge* [2], *Soltmann* [3] und *Westphal* [4] angeben, bis zur achten Woche eine geringe Erregbarkeit: in der Folge wächst sie schnell. *Mann* [5] und *Thiemich* [6] kommen zu folgenden Durchschnittswerten:

	Galvanisch		MA	
	KSZ.	ASZ.	AOeZ.	KOeZ.
Normale Kinder:				
unter 8 Wochen	2,61	2,92	5,12	9,28
über 8 Wochen	1,41	2,24	3,63	8,22
Kinder mit Spasmophilie (Tetanie)				
manifeste	0,63	1,11	0,55	1,94
latente	0,7	1,15	0,95	2,23
abgelaufene	1,83	1,72	$>2,3$	$>7,9$

An dieser Stelle sei bereits vorweggenommen, daß die aus unseren Untersuchungen sich ergebenden Werte mit den von den genannten Autoren gefundenen im großen und ganzen übereinstimmen. Doch fanden wir in der Neugeborenenperiode größere Schwankungen, insbesondere in den ersten Lebenstagen, also zur Zeit der größten Umstellungen des kindlichen Organismus; dazu kommen noch die nicht immer eindeutig feststellbaren Einflüsse von Umweltfaktoren auf denselben. Inwieweit auch die Ernährung dabei eine Rolle spielt, wird noch des näheren ausgeführt werden. Unsere Werte schwankten dementsprechend in der Neugeborenenperiode für die KSZ. zwischen 2,0 und 2,8, für die ASZ. zwischen 2,2 und 3,0. Diese Werte stellen demnach die physiologische Schwankungsbreite der Erregbarkeit in der Neugeborenenperiode dar.

[1] *Reuß, A.:* Physiologie des Neugeborenen. *Halban-Seitz:* Biologie und Pathologie des Weibes, S. 521f. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg. — [2] *Salge:* Z. Kinderheilk. **1918**, 19, 74. — [3] *Soltmann:* Jb. Kinderheilk. **12**, 1 (1878). — [4] *Westphal:* Arch. f. Psychiatr. **26**, 1 (1894). — [5] *Mann:* Mschr. Psychiatr. **7**, 14 (1900). — [6] *Thiemich:* Jb. Kinderheilk. **51**, 99, 222 (1900).

Lagen dieselben für die KSZ. unterhalb des Minimalwertes des physiologischen Schwankungsbereichs, dann wurden die Kinder als übererregbar, lagen sie oberhalb des Maximalwertes der physiologischen Schwankungsbreite, als untererregbar bezeichnet. Analog wurde die Feststellung der anodischen Über- und Untererregbarkeit vorgenommen.

Im Verlaufe von eingehenden Untersuchungen über die galvanische Erregbarkeit bei gesunden und eklamptischen Müttern, die der eine von uns *(Klaften)* in den letzten 8 Jahren durchgeführt hat, lag es nahe, auch das Verhalten der Erregbarkeit bei den Neugeborenen zu untersuchen. Dazu mußte zunächst eine genügende Anzahl *normaler* Neugeborener galvanisch durchuntersucht werden, um entsprechende Standardzahlen zu erhalten. Mit diesem Teil der Untersuchung beschäftigt sich die vorliegende Mitteilung *hauptsächlich*.

Da die Technik der Untersuchung nicht ganz einfach ist und einiger kleiner Kunstgriffe bedarf, sei in wenigen Worten auf die Technik eingegangen. Zunächst ist es selbstverständlich, daß man zur Erzielung vergleichbarer Werte immer die gleiche Apparatur anwenden muß, d. h. die gleiche indifferente und die gleiche Reizelektrode, als letztere die *Stinzing*sche Normalelektrode. Das Kind wird in Rückenlage untersucht, eine Hilfsperson hält die indifferente Elektrode auf der Brust fest und gibt dem Kind gleichzeitig etwas Tee zu trinken, eine zweite Hilfsperson bedient den Widerstand des Pantostaten, so daß sich der Untersucher ausschließlich auf die Untersuchung am Kinde selbst konzentrieren kann. Alle Untersuchungen wurden am rechten Nervus medianus ausgeführt, dergestalt, daß der Arm ausgestreckt auf einer Unterlage aufruhte und der Daumen des Untersuchers sich in die Faust des Kindes einschob. Dieser kleine Kunstgriff ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, da meist nur die Kathodenschließungszuckung gut visibel, während die Anodenschließungszuckung in ihrem Grenzwert oft nur palpabel ist. Zu beachten ist ferner, daß die Reizelektrode gut umwickelt ist und das Metall der Elektrode nicht auf der zarten Haut des Neugeborenen aufliegt, da an der Berührungsstelle sonst leicht stecknadelkopfgroße, bläulich verfärbte Stippchen auftreten, die nach 24 Stunden zu exulcerieren pflegen. Sie heilen zwar schnell wieder aus, sind aber bei exakter Umwicklung der Elektrode ganz vermeidbar.

Zur Untersuchung gelangten im ganzen 104 neugeborene Kinder; an diesen Kindern wurden 140 Untersuchungen durchgeführt. In einer ganzen Reihe von Fällen wurden auch vergleichende Untersuchungen bei *Mutter* und *Kind* ausgeführt, um den Beziehungen der Erregbarkeit beider nähertreten zu können. Bereits aus früheren Untersuchungen des einen von uns *(Klaften)*, sowie aus den Untersuchungen von *Seitz* und seinen Schülern hat sich für die Mehrzahl der schwangeren Frauen physiologischerweise ein gewisser Grad von Übererregbarkeit ergeben. Die Durchschnittswerte für die KSZ. lagen bei 0,9 MA. Eingehende Untersuchungen haben sodann ergeben, daß Abweichungen von diesem schwangerschaftsphysiologischen Verhalten des Nerv-Muskelsystems nach beiderlei Richtungen vorkommen. Unter den Fällen mit fehlender Schwangerschaftsreaktion des Nerv-Muskelsystems im Sinne der Übererregbarkeit sind hauptsächlich jugendliche Erstgebärende, alte Erstgebärende und Vielgebärende vertreten. Bei diesen Frauen bleibt die physiologische Übererregbarkeit des Nervensystems während der Schwan-

gerschaft in etwa 40% der Fälle aus. Unter den Fällen mit stärker herabgesetzter Erregbarkeit sind wiederum die zuletzt angeführten Frauen vertreten; überdies fanden sich in dieser Gruppe Frauen mit Schwangerschaftstoxikosen, darunter solche mit Hydrops gravidarum, Nephropathia gravidarum, essentieller Blutdrucksteigerung während der Schwangerschaft, sowie Frauen mit Eklampsie und schließlich Frauen im Stadium praeeclampticum. Es gibt aber auch Schwangere mit ganz besonders gesteigerter Erregbarkeit des Nervensystems, dahin gehören Fälle von latenter Tetanie und Fälle von Toxikosen, letztere zumeist mit guter Prognose. Die Kenntnis dieses Verhaltens ist gerade für den Vergleich der Erregbarkeit bei Mutter und Kind von Wichtigkeit.

Betrachten wir zunächst die Relation zwischen dem *Körpergewicht und der peripheren Erregbarkeit* beim Neugeborenen. Die für diese Fragestellung durchgeführten 137 Untersuchungen verteilen sich wie folgt: 6mal betrug das Geburtsgewicht bis 2500 g, 24mal bis 3000 g und 107mal mehr als 3000 g. Hervorzuheben wäre, daß 6mal das Gewicht sogar über 4000 g betrug. Die Beziehung der Erregbarkeit zum Körpergewicht wurde getrennt nach dem Geschlecht geprüft, weil wir von vornherein einen Einfluß des Geschlechtes auf die Erregbarkeit nicht ausschließen konnten.

Wir fanden bei 3 Knaben mit einem Geburtsgewicht bis 2500 g in 2 Fällen Durchschnittswerte für die KSZ. bei 2,4, für die ASZ. bei 2,6. Das dritte Kind war deutlich untererregbar. Von 3 Mädchen mit einem Geburtsgewicht bis 2500 g zeigten 2 ebenfalls eine normale Erregbarkeit, während das dritte Kind übererregbar war. Von 8 Knaben mit einem Gewicht von 2500—3000 g hatten 3 normale Durchschnittswerte, während in 3 anderen Fällen eine deutliche Übererregbarkeit und in 2 Fällen eine ebensolche Untererregbarkeit des Nervensystems festzustellen war. Von 12 Mädchen mit einem Geburtsgewicht zwischen 2500—3000 g waren 4 normal-, 4 übererregbar und 4 untererregbar. Die größte Gruppe umfaßt die Kinder mit mehr als 3000 g. Von 45 Knaben mit einem Geburtsgewicht zwischen 3000 und 4000 g waren 15 normal-erregbar, 11 übererregbar und 19 untererregbar. Von 38 Mädchen mit einem Geburtsgewicht zwischen 3000 und 4000 g wiesen 13 normale Erregbarkeitswerte auf, während 11 über- und 14 untererregbar waren. Während in den früheren, allerdings kleinen Gruppen ein deutlicher Ausschlag nicht festzustellen war, *zeigte sich bei den Kindern mit einem Gewicht von über 3000 g bereits eine deutliche Tendenz im Sinne der Untererregbarkeit,* wobei zu unterstreichen ist, daß die von uns für die Neugeborenenperiode als physiologisch gefundenen Werte im Vergleich mit denjenigen der Erwachsenen an sich einen gewissen Grad von Untererregbarkeit darstellen. Schließlich fanden sich in der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht von mehr als 4000 g ein Knabe, der leicht untererregbar war, und 5 Mädchen, von welchen eines eine normale Erregbarkeit aufwies, während die 4 übrigen untererregbar waren.

Die Beziehungen zwischen *Erregbarkeit und Geschlecht* lassen sich auf Grund der Untersuchungen an 57 Knaben und 57 Mädchen beurteilen. Von den 57 Knaben waren 21 normal erregbar, 12 waren übererregbar und 24 untererregbar. Von den 57 Mädchen waren 20 normal, 17 übererregbar und 20 untererregbar. Wir fanden demnach bei der Prüfung der Beziehungen zwischen Geschlecht und Nervenerregbarkeit keine wesentlichen Unterschiede nach dieser Richtung, nur eine gewisse Tendenz zur Untererregbarkeit bei beiden Geschlechtern. Vergleichen wir das Verhalten der Erregbarkeit in den ersten Lebenstagen, das in 140 Einzeluntersuchungen studiert wurde, so finden wir in 54 Fällen normale Erregbarkeitswerte, in 50 Fällen war eine deutliche Untererregbarkeit und in 36 Fällen eine Übererregbarkeit nachzuweisen. Ein besonderer Einfluß des Geschlechtes auf die elektrische Erregbarkeit in der Neugeborenenperiode war in unseren Untersuchungen nicht festzustellen.

Wir untersuchten ferner die *Beziehungen zwischen Ernährung und galvanischer Erregbarkeit* der Neugeborenen. In 110 Einzeluntersuchungen wurde die Erregbarkeit der Kinder, die an der Brust gehalten wurden, geprüft; 27 Kindern wurde noch keine Nahrung verabfolgt; in 3 Fällen wurden Kinder mit Allaitment mixte untersucht. Die Kinder mit Brustnahrung zeigten folgendes Verhalten: in 45 Fällen waren normale Erregbarkeitswerte, in 41 Fällen subnormale Werte nachweisbar; bei 24 Kindern war Übererregbarkeit des Nervensystems feststellbar. Von den 27 noch nicht ernährten Kindern hatten 15 eine normale Erregbarkeit; 6 waren übererregbar und ebensoviele untererregbar. Von den 3 Kindern mit Allaitment mixte war je eines normal, bzw. über- und untererregbar. Auch in dieser Untersuchungsreihe fanden wir ein Prävalieren der normalen Werte und eine geringe Tendenz im Sinne der Untererregbarkeit. Auf den Einfluß der Ernährung im Einzelfall wird weiter unten hingewiesen werden.

In diesem Zusammenhange war es noch von besonderem Interesse, ob der *Icterus neonatorum* irgendeinen Einfluß auf das Verhalten der Erregbarkeit nimmt. Wir untersuchten 20 Kinder mit Icterus neonatorum. Von diesen zeigten 7 ein normales Verhalten, 11 Kinder waren untererregbar, 2 Kinder übererregbar. In dieser Gruppe bestand demnach eine starke Neigung zur Untererregbarkeit im Vergleich mit den Durchschnittswerten, die wir bis dahin gefunden hatten.

Die Relation zwischen *der Erregbarkeit der Mütter und derjenigen der Neugeborenen* soll auf Grund einer gesonderten Betrachtung der Knaben und Mädchen dargestellt werden. Von 36 Müttern mit einer schwangerschaftsphysiologischen Übererregbarkeit waren 16 Knaben normal, 16 unter- und 4 übererregbar. Von 8 stark übererregbaren Müttern zeigte 1 Knabe ein normales Verhalten, während 4 unter- und 3 übererregbar waren. Von 13 untererregbaren Müttern hatten 4 Knaben ein normales Verhalten, 5 waren über- und 4 waren untererregbar. Von 40 Müttern

mit schwangerschaftsphysiologischer Übererregbarkeit stammten 15 Mädchen mit normaler Erregbarkeit, 13 waren über- und 10 untererregbar. Von 12 Müttern, die stark übererregbar waren, zeigten 5 Mädchen eine normale Erregbarkeit, 4 waren über- und 3 untererregbar. Schließlich waren 7 Mädchen, die von 7 untererregbaren Müttern stammten, durchwegs untererregbar.

In 140 Untersuchungen wurde der Verlauf *der Erregbarkeit innerhalb der ersten 10 Lebenstage* verfolgt. Am ersten Tage hatten von 8 Kindern 3 eine normale Erregbarkeit, 4 waren über- und eines untererregbar. Von 33 am 2. Lebenstage untersuchten Kindern waren 13 normal erregbar, 11 über- und 9 untererregbar. Am 3. Tage waren von 35 Kindern 11 normal, 10 über- und 14 untererregbar. Vom 4. Tage an ist die Tendenz zur Normalisierung der Werte vorherrschend. Die Details sind aus den Zahlen der beigefügten Tabelle ersichtlich.

Tabelle 1.

Lebenstag	Zahl der untersuchten Kinder	normal-	über-	unter-
		erregbar		
1.	8	3	4	1
2.	33	13	11	9
3.	35	11	10	14
4.	14	7	Ø	7
5.	17	7	5	5
6.	6	2	1	3
7.	7	3	Ø	4
8.	7	2	4	1
9.	6	4	Ø	2
10. und später	7	2	1	4

Aus den angeführten Zahlen ergibt sich, daß die in den ersten Lebenstagen physiologischerweise anzutreffende Untererregbarkeit des peripheren Nervensystems noch über die Neugeborenenperiode hinaus anhält.

Während in den bisherigen Ausführungen das Verhalten der Erregbarkeit am Gesamtmaterial summarisch beschrieben wurde, möge noch kurz der individuelle Gang der Erregbarkeit bei einigen Kindern angefügt werden. Das individuelle Verhalten der Erregbarkeit an ein und demselben Fall gewährt nämlich einen besseren Einblick in die Erregbarkeitsverhältnisse mancher pathologischer Fälle. Von den in den ersten Lebenstagen untersuchten, über- oder untererregbar befundenen Neugeborenen zeigte sich in der Hälfte der Fälle die Tendenz zur Rückkehr zu Normalwerten. In 8 Fällen blieb das Kind während der Beobachtungszeit übererregbar, wobei vorwiegend kathodische Übererregbarkeit festgestellt wurde. 3 Kinder waren anodisch untererregbar und verblieben es auch bei wiederholten Untersuchungen. Bei 3 Kindern fanden wir in wiederholten Untersuchungen sowohl kathodische als anodische Untererregbarkeit.

Besonders erwähnenswert ist ein Fall, der ein 2650 g schweres, $47^1/_2$ cm großes unreifes Kind einer eklamptischen Frau betraf, welches durch Forceps entwickelt wurde. Die Mutter des Kindes zeigte Erregbarkeitswerte von folgendem Verhalten: KSZ. 0,9; ASZ. 1,2; A.OeZ. 2,4; KSTe. 5 MA. Das Kind hatte in den ersten Lebenstagen Anfälle von Cyanose und unter unseren Augen entwickelte sich ein

Hydrocephalus; es wurde eine intrakranielle Blutung angenommen. Die KSZ. lag am 2. Lebenstag beim Kinde bei > 5 MA., ebenso die ASZ. Es bestand somit ein hoher Grad von Untererregbarkeit. Zwischen dem 2. und 7. Lebenstage betrugen die Werte 2,2 und 4,2, am 7. Lebenstage 2,2 und 2,6 und am 18. Lebenstage 2,1 und 3,4. Durch toxische Schädigung des Nervensystems und möglicherweise vielleicht auch im Zusammenhang mit der Hirnblutung war es bei diesem Kinde einer eklamptischen Mutter zu einer extremen Herabsetzung der Nervenerregbarkeit gekommen, die innerhalb der ersten 3 Wochen allmählich zu normalen Werten anstieg.

Bemerkenswert ist schließlich die *Änderung der Erregbarkeit bei den primär übererregbaren Neugeborenen*. Während des Ansteigens der Werte kommt es gelegentlich zu einem Über-das-Ziel-Hinausschießen in dem Sinne, daß die Normalwerte erst nach einer vorübergehenden Periode herabgesetzter Erregbarkeit erreicht werden. Als Beispiel möge das Verhalten bei einem in diese Gruppe gehörigen Kinde angeführt werden. Wir registrierten am 3. Lebenstage bei einem übererregbaren Kinde einer übererregbaren Mutter folgende Werte: KSZ. 0,8; ASZ. 2,6 MA. Am 4. Tage 1,8, 2,8. Am 9. Tage 3,2, 4,0.

Der *Einfluß der Nahrung beim einzelnen Kinde auf das Verhalten der galvanischen Erregbarkeit* kommt in der Gruppe der übererregbaren Kinder in verschiedener Weise zum Ausdruck. In der Mehrzahl der Fälle, insgesamt bei 5 Kindern, war ein unzweideutiger Anstieg der Werte bis zur Norm nachweisbar. Es wäre denkbar, daß die gesteigerte Kalkzufuhr in der Nahrung dabei eine Rolle spielt. In 2 Fällen war kein Einfluß des Übergangs vom Hungerzustand zur Brustnahrung feststellbar.

Wenn wir die Gruppe der *übererregbaren Kinder* am *Schlusse gesondert* herausgreifen, so finden wir folgende Faktoren dabei im Spiele. Ein Teil der übererregbaren Kinder stammte von übererregbaren Müttern, ein zweiter war im Hungerzustande übererregbar, ein dritter Teil der Kinder schließlich wies Eigentümlichkeiten auf, auf die wir noch kurz hinweisen möchten, und zwar handelte es sich hier in erster Linie um Kinder mit sog. *Kuppenweichschädel* des Neugeborenen. 7mal hatten wir Gelegenheit, typische Fälle von Kuppenweichschädel zu untersuchen, und 3mal Fälle, in denen Ossifikationsdefekte am Schädel vorlagen, die durch weites Klaffen der Nähte und eine offene kleine Fontanelle charakterisiert waren. Unter den 7 Kuppenweichschädeln waren 3 normal-, 3 über- und 1 untererregbar. Von den 3 Kindern mit Ossifikationsdefekten waren 2 normal- und 1 übererregbar. Es wäre zu unterstreichen, daß in einem der übererregbaren Fälle von Kuppenweichschädel die Übererregbarkeit schon am nächsten Tag einer normalen Erregbarkeit gewichen war. Es erscheint uns auch bemerkenswert, daß von 7 Neugeborenen mit Kuppenweichschädel 3 Kinder Zeichen der galvanischen Übererregbarkeit darboten.

In der Gruppe der Übererregbaren kann man zwei Arten unterscheiden: 1. die sowohl kathodisch als auch anodisch Übererregbaren („echte Übererregbarkeit") und 2. die ausschließlich kathodisch Übererregbaren mit normaler anodischer Erregbarkeit. — Und schließlich gibt es auch „echt Untererregbare" mit hohen Werten für die KSZ. und ASZ. Hier

dürfte in erster Linie eine Veränderung des Hautwiderstandes, der Ernährung oder auch anderer Umweltfaktoren mitspielen, da wir die Beobachtung gemacht haben, daß in einzelnen Fällen diese Untererregbarkeit schon in ganz kurzer Zeit zurückgeht.

Einmal hatten wir Gelegenheit, *eineiige Zwillinge* zu untersuchen, also Kinder mit absolut gleichen Erbanlagen. Überraschenderweise war das kleinere der beiden Kinder in diesem Fall überregbar; gerade dieses Kind hatte einen Kuppenweichschädel. Das andere Zwillingskind hatte normale Erregbarkeitswerte. Die Mutter war normal erregbar.

Schließlich sei noch auf die *Beziehung von Schädeltrauma zur galvanischen Erregbarkeit* hingewiesen: Ein Fall, der ganz kurze Zeit Krämpfe hatte, war leicht übererregbar, ein anderer war ursprünglich stark untererregbar, wurde aber bald normal erregbar, ein dritter Fall war übererregbar. Es bestand also in 2 von 3 untersuchten Fällen galvanische Übererregbarkeit. *Kinder von eklamptischen Müttern* können ganz normale Werte zeigen; sie können aber auch untererregbar oder sogar übererregbar sein. Es scheint also die eklamptische Noxe, wenigstens was die elektrische Erregbarkeit betrifft, nicht in jedem Falle den kindlichen Organismus im gleichen Sinne zu beeinflussen.

Diese Tatsachen stehen übrigens auch in Einklang mit den Beobachtungen über die *Beziehung* der Erregbarkeit bei der *Mutter* und derjenigen beim *Kind*. In der Gruppe derjenigen Mütter, die eine normale schwangerschaftsphysiologische Übererregbarkeit aufwiesen, waren fast ebensoviele Kinder mit normalen als untererregbaren Werten zu verzeichnen. Von den in starkem Grade übererregbaren Müttern stammten bereits neben 4 untererregbaren 3 übererregbare Kinder. Von den untererregbaren Müttern waren fast gleich viele mit normaler, mit gesteigerter und herabgesetzter Erregbarkeit zu verzeichnen. Die größte Zahl der Kinder mit normalen Werten stammte demnach von den Müttern mit normaler schwangerschaftsphysiologischer Einstellung des neuromuskulären Apparates ab. In den beiden Gruppen mit pathologischem Verhalten der Erregbarkeit der Mütter prävalierten hingegen die untererregbaren und übererregbaren Kinder.

Mit Rücksicht darauf, daß von den besonders untererregbaren Müttern sowohl stark untererregbare als auch übererregbare Kinder herrühren können, wie auch in der Gruppe der pathologisch übererregbaren Mütter ebensowohl untererregbare als auch übererregbare Kinder zu verzeichnen sind, können die normalen und pathologischen Schwangerschaftsveränderungen im mütterlichen Organismus entweder eine gleichsinnige oder konträre Beeinflussung der neuromuskulären Erregbarkeit des Neugeborenen zur Folge haben. Inwiefern in manchen Fällen ein komplementäres Verhalten angenommen werden darf, muß erst weiteren Untersuchungen vorbehalten werden.

Wien IX, Wasagasse 11.

(Aus der Kinderabteilung [Vorstand: Dr. *J. Péteri*] und aus dem Zentrallaboratorium [Vorstand: Dr. *J. Kiss*] des hauptstädtischen St. Johannis-Krankenhauses in Budapest.)

Über Frauenmilch und Menstruation.

Von

Dr. J. Steinert und Dr. G. Papp.

(Eingegangen am 8. Februar 1934.)

Aus den krankhaften Erscheinungen, welche beim Säuglinge während der Menstruation zu beobachten sind (Dyspepsie, Erbrechen, Unruhe, Gewichtsstillstand, Blässe usw.) konnte man schließen, daß sich die Menstruationsmilch von der normalen Intermenstruationsmilch unterscheidet. Da aber bisher keine Abweichung vom Normalen festzustellen war, nahm man zur Erklärung der genannten Erscheinungen das Vorhandensein eines Toxins an, dessen Eigenschaften allerdings bisher noch nicht klarzustellen waren.

Der erste biologische Nachweis des Menotoxins stammt von *Schick*. Er stellte Blumen in Wasser, welches mit Schweiß einer menstruierenden Frau vermischt war. Die Blumen verwelkten rasch und hingen schlaff herunter, während die ins Kontrollgefäß gestellten keine ähnliche Erscheinungen zeigten. Ähnliche Unterschiede fand *Schick* dann, wenn er die Blumen in die Hände von menstruierenden und nichtmenstruierenden Frauen gab. Ähnliches zeigte sich beim Kneten eines Hefeteigs; der von einer nicht Menstruierenden geknetete wurde größer. *Jaschke* bemerkte, daß die Säuglinge während der Periode weniger trinken und die Brust dann nicht mehr annehmen. Andere *(Pfeiffer, Feer, Jacob)* fanden, daß die Milchmenge der Mutter während dieser Zeit abnimmt und erklären hiermit die vorkommenden Gewichtsschwankungen. *Biedert* beobachtete bei seinem eigenen Kinde eine dermaßen starke Dyspepsie, daß er zur künstlichen Ernährung greifen mußte. *Epstein* sah Nesselausschlag, *Budin* Erythem bei den Säuglingen während der Menstruation der Mutter. *Knauer* beobachtete nach Transfusion des Blutes einer Menstruierenden, Fieber, Appetitlosigkeit, Apathie beim Kinde; dasselbe Blut war nach der Periode ohne jegliche Beschwerden zu übertragen. *Lehmann* meint, daß das Menotoxin ein Hormon der Schilddrüse sei, weil er im Blute der Menstruierenden eine erhöhte Menge davon fand; nach seiner Meinung geht er wahrscheinlich auch in die Milch über. *Macht* und *Lubin* halten das Menotoxin für eine oxycholinartige Substanz.

Lánczos bemerkte, daß der Froschnerv seine Reizbarkeit, in der Hand einer Menstruierenden, verliert. *Sieburg* und *Potsche* fanden in dem Schweiß 80—100mal und im Blute 2—15mal mehr Cholin als bei normalen Verhältnissen. Da die Verabreichung des Cholins und die Menstruation

mit gleichen Symptomen verlaufen, meinten die Genannten das Menotoxin als Cholin ansehen zu dürfen. Auch *Klaus* behauptet, daß der weibliche Organismus während der Menstruation 48mal soviel Cholin ausscheidet als sonst. *Silber* untersuchte die Frauenmilch auf Cholin und behauptet, daß sie während dieser Zeit 6mal mehr Cholin enthält. Wenn empfindliche Frühgeborene cholinreiche — Menstruationsmilch — erhalten (4—6 mg-%), so bekommen sie Dyspepsie, denn das Cholin beschleunigt die Peristaltik. Doch ist es ein allgemein angenommener Standpunkt, daß die Säuglinge auch während der Menstruation die Brust bekommen dürfen. Doch rät *Paffrath* bei alimentärer Intoxikation und bei der Ernährung der Frühgeborenen davon lieber keinen Gebrauch zu machen. *Silber* meint, daß außer Cholin auch andere peristaltikerhöhende Substanzen in die Milch übergehen können. *Lánczos* glaubt nicht an die Wesensgleichheit des Cholins und Menotoxins, denn nach seinen Beobachtungen wird die Reizbarkeit des Froschnerven von Cholin erst bei einer Konzentration vermindert, die in den Körperflüssigkeiten nicht vorkommt. Auch *Klaus* schließt sich dieser Meinung an, denn er fand Cholin auch in hoher Konzentration für Blumen nicht giftig. *Eltz* untersuchte die Wirkung der Frauenmilch auf die Entwicklung der Keime des Lupinus albus und bemerkte, daß in der Milch der stillenden Frau in jedem Monat, auch ohne Blutung, ein entwicklungshemmendes Toxin zu finden ist. Er fand dieses Toxin auch während der Ovulation 12—16 Tage vor der Menstruation in der Milch.

Diese Angaben beweisen, daß zum Nachweis des Menotoxins nur wenig exakte Untersuchungsmethoden herangezogen werden können. Beobachtungen, wie das schnelle Verwelken und Herabhängen der Blumen können nicht Stand halten vor den Augen eines an exakte Untersuchungsmethoden gewöhnten Forschers. Obwohl uns die Schwierigkeiten des Problems selbst bewußt waren, suchten wir doch nach Methoden, die mit ihren zahlenmäßigen Angaben dem Ziele nähertreten. Wir dachten dabei an solche Bestandteile der Milch, deren Menge und Wirkung leichter feststellbar und Schwankungen unterworfen ist. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die chemische Zusammensetzung der Milch einer Veränderung kaum unterworfen ist. Auch in den schwersten Krankheiten sorgt die Natur für eine stetige Zusammensetzung der Milch, manchmal sogar auch zum Schaden des mütterlichen Organismus. Hier werden wir also auch während der Menstruation keine nennenswerte Veränderungen erwarten können. Dagegen ist es bekannt, daß in der Ausscheidung der Hormone sozusagen von einem zum anderen Tage außerordentliche Schwankungen zu beobachten sind. Man denke nur an das Hypophysenhormon, welches kurz nach der Befruchtung auf einmal in großer Menge in dem schwangeren Organismus erscheint. Ein anderer Faktor, der in Frage kam, war der Enzymgehalt der Milch. Die Enzyme sind in ihrer Wirkung leicht beeinflußbar, sie sind thermolabil und können von

bestimmten Toxinen gehemmt oder vernichtet werden. Vielleicht konnte das auch für das Menotoxin zutreffen.

Zur Prüfung dieser Annahme untersuchten wir den *Diastasegehalt* der Frauenmilch während und außerhalb der Menstruation. Die Tatsache, daß in der Frauenmilch Diastase vorhanden ist, wurde schon von *Moro* am Ende des vorigen Jahrhunderts erkannt. Unsere Untersuchungen führten wir nach *Wohlgemuths* Methode aus.

Um auch mit kleinen Mengen arbeiten zu können nahmen wir eine gleiche Menge (0,05 ccm) Milch und gaben in Röhrchen steigende Mengen 1%iger Stärkelösung (0,5, 0,75, 1,0, 1,25—5,0 ccm). Die Mischungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volum gebracht. Wir gaben noch 1—2 Tropfen Toluol dazu, um eine Bakterienvermehrung zu verhüten und stellten es in den Brutschrank. Am nächsten Tage wurden die Röhrchen auf 20 ccm gefüllt, und mit einigen Tropfen *Lugol*scher Lösung auf unveränderte Stärke geprüft. Ist der Grenzwert der unveränderten Stärke festgestellt, so läßt sich der Diastasegehalt gleich ablesen, denn die angegebenen Mengen wurden so gewählt, daß wir eine Reihe mit 10, 15, 20, 25—100 Diastaseeinheiten bekommen.

Im ganzen beobachteten wir 30 Mütter. Die Zahl der Untersuchungen betrug ungefähr 80. Als Beispiel seien die Anamnese und Untersuchungsergebnisse eines Falles angegeben:

A. G., 24jährige Primipara, am 20. 2. in der Geburtsabteilung unseres Spitals entbunden. Am nächsten Tage wurde mit einem *Bier*schen Saugapparat 6 ccm Colostrum abgesogen; Diastaseeinheit = 100. Nach 10 Tagen neue Milchuntersuchung; Diastaseeinheit = 80. Wir ersuchen die Frau, sich öfters zwecks Milchkontrolle zu melden, hauptsächlich, wenn sie menstruiere. Sie meldet sich nach 3 Monaten während der Menstruation mit der Klage, daß ihr Säugling sehr unruhig sei, viel weine und an Dyspepsie leide, sie selbst habe heftige Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. Ihre Milch enthält dabei 25 Diastaseeinheiten. Nach einer Woche neue Untersuchung. Die Menstruation war vorüber, die Beschwerden behoben, der Diastasegehalt der Milch zur Norm: 60 Diastaseeinheiten, zurückgekehrt.

Im allgemeinen können wir sagen, daß die Frauenmilch bei der angegebenen Methode 40—80 Diastaseeinheiten enthält. Diese Schwankungen sind teilweise individuell, hängen teilweise auch davon ab, aus welchem Monate des Stillens die Milch stammt. Wir fanden nämlich, daß die frühere Milch mehr, die spätere weniger Diastase enthält. Natürlich untersuchten wir die Milch stets gleich nach dem Erhalten, um jeweiligen Veränderungen vorzubeugen, denn es war uns bekannt, daß die Milch beim Stehenlassen an Diastasegehalt verliert. Auch bei Aufbewahrung im Eisschrank fand sich am 5. Tage nur der zehnte Teil der ursprünglichen Diastasemenge.

Während der Periode verlor die Milch beinahe immer an Diastasegehalt. Die Verminderung war aber nur in den Fällen auffallend, wo die Menstruation mit ausgesprochenen Beschwerden und klinischen Symptomen verlief. Bei Frauen, die während dieser Zeit über Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und über Unruhe und Durchfall ihrer Kinder klagten, war der Diastasegehalt immer stark vermindert. Bei den späteren Menstruationen entwickelten sich die subjektiven Beschwerden weniger

und die Diastaseverminderung kam allmählich weniger zum Vorschein. Außerdem konnten wir beobachten, daß die am ersten Tage der Menstruation entleerte Milch, trotz der schon vorhandenen Beschwerden, die Verminderung des Diastasegehaltes noch nicht aufwies; sie konnte erst am zweiten Tage festgestellt werden.

In der am ersten Tage nach der Entbindung entleerten Milch, im Colostrum, fanden wir stets hohe (100 Diastaseeinheiten) Diastasewerte.

Weitere Beobachtungen sollten feststellen, ob die Frauenmilch während und außerhalb der Menstruation toxische Eigenschaften besitzt. Zu diesem Zwecke gaben wir weißen Mäusen $^1/_2$—1 ccm Milch intraperitoneal und subcutan. Da, die Mäuse nicht zugrunde gingen, wiederholten wir die Injektionen noch weitere 2 Tage täglich 2mal, so wie wir die *Aschheim-Zondek*sche Reaktion mit Urin anzustellen pflegen. Wir bemerkten nur eine mäßige subcutane Infiltration ohne Störung der Munterkeit. Der Befund an den inneren Organen bewies, daß die Milch auch während der Mentruation weder Ovarium-, noch Hypophysenhormon enthält.

Papp untersuchte den Einfluß bestimmter Körperflüssigkeiten (Serum, Liquor cer. sp., Frauenmilch, Colostrum usw.) auf das Wachstum der Keime von Lupinus albus. Von seinen Ergebnissen soll hier nur erwähnt werden, daß die Intermenstruationsmilch keinen nennenswerten, die Menstruationsmilch dagegen einen ausgesprochen entwicklungshemmenden Einfluß ausübte. Die Wirkung erreichte 60—75%. Die angewandte Methode stimmt mit der von *Eltz* beschriebenen überein.

Zusammenfassung.

1. Der Diastasegehalt der Frauenmilch sinkt während der Menstruation ab.

2. Die Verminderung des Diastasegehaltes geht mit den bei Mutter und Kinde beobachteten, klinischen Symptomen parallel.

3. Der Diastasegehalt der Frauenmilch ist überhaupt gewissen Schwankungen unterworfen; in den ersten Monaten des Stillens ist er geringer, später höher.

4. Die Milch enthält weder Hypophysen- noch Ovariumhormon.

Literaturverzeichnis.

Eltz: Jb. Kinderheilk. **1932**. — *Mommsen* u. *Eltz:* Mschr. Kinderheilk. **51**. — *Moro:* Jb. Kinderheilk. **1898**. — *Silber:* Z. Kinderheilk. **49**. — Mehrere Autoren zit. bei *Eltz*.

St. Johannis-Krankenhaus, Budapest.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.)

Zur Klärung der Entstehung des alimentären Fiebers.

Von

Prof. **Rietschel.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Februar 1934.)

In der Frage nach der Entstehung des alimentären Fiebers stehen sich zwei Meinungen gegenüber, die eine, die von *Finkelstein* und seiner Schule vertreten wird, und die andere, die *Rietschel* und seine Schule, fußend auf den Arbeiten von *Heim* und *John,* verficht. Beide Autoren sind sich darin einig, daß das alimentäre Fieber ein Frühsymptom der Exsiccation [1] ist, gleichviel wie dieser Wasserentzug zustande kommt, sei es durch ungenügende Wasseraufnahme oder zu große Wasserabgabe (Polyurie, Durchfall, Erbrechen, Schweiße oder durch die Gegenwart hydrophiler Stoffe, wie NaCl). *Finkelstein* lehnt ebenso wie *Rietschel* für die Entstehung des Fiebers pyrogene Stoffwechselprodukte, die sich etwa bei Wassermangel *aus dem Nahrungseiweiß im Darm bilden* — eine Ansicht, die er früher vertreten hatte — heute ab, da auch bei Aufnahme völlig eiweißfreier Flüssigkeiten (Harnstoff, NaCl) Fieber entsteht. Temperatursteigernd wirkt das Eiweiß nach *Finkelstein* „nur mittelbar durch seine wasseranziehenden Eigenschaften, im Grundsatz also ebenso wie das Kochsalz".

Finkelstein stellt aber in den Mittelpunkt der Temperaturgenese nicht die Gesamtexsiccation des Organismus, sondern nur die Austrocknung im Portalgebiet der Leber. Durch diese Wasserentziehung kommt es in der Leber zu einer Zellschädigung, bei der „temperatur- und kreislaufschädigende Stoffe" entstehen, die „wie beispielsweise bei der Blutgerinnung zur Bildung von Fiebergiften führen". Für ihn ist also letzten Endes das alimentäre Fieber doch ein durch pyrogene Substanzen erzeugtes „echtes Fieber". — *Rietschel* hat in Fortführung der Theorie von *Heim* und *John* stets die Ansicht vertreten, daß hier kein Fieber, sondern nur eine Störung der physikalischen Regulation durch die Wassersperre vorliege, so daß es zur Wärmekumulation [2] kommt. Auf die vielen Tatsachen, die diese Anschauung stützen, kann hier nicht eingegangen werden [3].

---

[1] Unter alimentärem Fieber fassen wir mit *Finkelstein* das sog. Eiweißfieber, das Kochsalzfieber, das Harnstoffieber, das Durstfieber usw. zusammen, da alle diese „Fieber" prinzipiell in ihrer Pathogenese gleich zu werten sind.

[2] Es ist wohl besser, von Wärmekumulation als nur von Wärmestauung zu reden.

[3] Ich werde in einer Arbeit in den Ergebnissen für innere Medizin und Kinderheilkunde die ganze Frage kritisch behandeln.

Im Mittelpunkt dieser Theorie steht natürlich auch die Wasserverknappung, die den Organismus dazu zwingt, möglichst wenig Wasser abzugeben. Da aber, zumal bei Eiweiß- und Kochsalzeinfuhr, sehr viel neue Wärme gebildet wird (durch die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes und ebenso die des Kochsalzes) und da der Säugling schließlich nur durch Verdunstung von der Haut aus Wärme abzugeben vermag, so kann die Regulation versagen und der Organismus hyperthermiert, um der noch größeren Gefahr des weiteren Wasserverlustes zu entgehen. Nach dieser Auffassung liegt also kein Fieber vor, sondern eine echte Wärmestauung oder Wärmekumulation.

Es ist vielleicht von Interesse, daß auf dem französischen Pädiaterkongreß in Straßburg 1932 sich sämtliche Redner (besonders der Physiologe *Schaeffer*) weit mehr auf die Seite von *Rietschel* gestellt haben, während in Deutschland, wahrscheinlich durch die Autorität *Finkelsteins*, die These *Rietschels* nur wenig Anerkennung gefunden hat.

Finkelstein bemängelt bei unseren Ausführungen, daß „*die Arbeit aus Mobilisierung von Körperwasser nach Einnahme einer 3—4%igen NaCl-Lösung erheblich kleiner sein muß, als sie Rietschel einschätzt* [1]. Nun gibt es aber Fieber nicht nur bei 4 und 3 g, sondern auch bei $2^1/_2$ g, zuweilen sogar bei $1^1/_2$ g in 100 g NaCl Wasser. Die zu leistende innere Arbeit wird dabei immer geringer. Schließlich gelangt man *zur physiologischen Lösung, bei der nach Rietschels eigenen Untersuchungen eine Umsatzsteigerung nicht besteht, gleichwohl aber bei mehr als 70% der Kinder Fieber auftritt* [1]".

Das ist nicht ganz richtig zitiert. Wir haben nie behauptet, daß „nach Darreichung physiologischer NaCl-Lösung eine Umsatzsteigerung nicht besteht". *Rietschel* hat eine erwachsene Versuchsperson $2^1/_2$ l 0,4%, also keine *physiologische*, sondern eine hypotonische NaCl-Lösung trinken lassen und eine Steigerung des Grundumsatzes von 8,3% gesehen. Es war also eine deutliche, allerdings geringe Steigerung, selbst auf hypotonische NaCl-Lösungen vorhanden; und alsdann ist es doch ein gewaltiger Unterschied, ob ich einem Erwachsenen physiologische NaCl-Lösung gebe oder einem Säugling. Was ich allerdings behauptet habe ist das, daß das Fieber um so leichter und schneller eintritt, je konzentrierter die Kochsalzlösung gegeben wird; eine Tatsache, der auch *Finkelstein* zustimmen wird.

Um hier Klarheit zu schaffen, habe ich nochmals genaue Stoffwechselbestimmungen beim Trinken physiologischer NaCl-Lösung vorgenommen. Einmal hat ein Medizinalpraktikant 12 g Kochsalz in 1,5 l Wasser (also 0,8% physiologische NaCl-Lösung) im Verlauf von 1 Stunde getrunken, nachdem vorher sein Grundumsatz bestimmt war. Das Ergebnis war folgendes:

---

[1] Auch bei *Finkelstein* gesperrt gedruckt. Z. Kinderheilk. **50**, 641.

Der Nüchternumsatz betrug bei dem 26jährigen Mann H. D. 1858 Calorien (Sollumsatz 1865 Calorien). Nach der Aufnahme von 1 l 0,8% NaCl-Lösung hatte er nach 2 Stunden einen Umsatz von 1827 Calorien (also — 2%). Darauf Einnahme von nochmals 500 ccm 0,8% NaCl-Lösung. Nach weiteren 2 Stunden war der Grundumsatz + 6,4% gestiegen, nach 6 Stunden auf 2161 Calorien (+ 15,8%) und nach 8 Stunden auf 2187 (+ 17,2%). Alsdann wurde der Versuch abgebrochen, Temperatur im Beginn 36,7 bzw. 37°, am Ende 37,3. Gewicht zu Beginn 78,0 kg, am Ende 77,6 kg. Eingenommen wurden 12 g NaCl. Während des Versuches, also innerhalb 8 Stunden, wurden durch den Urin 3,3 g NaCl ausgeschieden. Dieser Versuch wie die folgenden wurden am verbesserten *Grafe*schen Respirationsapparat vorgenommen, der Dauerbestimmungen zuläßt, und nicht am *Krogh*schen Apparat.

Wir sind aber noch weiter gegangen. Für *Finkelstein* ist die Tatsache, daß auch Säuglinge nach Darreichung von physiologischer NaCl-Lösung fiebern, ein Beweis, daß hier keine physikalische regulatorische Störung vorliegen kann, weil die Wärmesteigerung viel zu gering ist. Warum sie gering sein soll, wenn einem Säugling zweistündlich 80 g 0,8% NaCl-Lösung + 10% Zucker gereicht wird und dies über einen Tag lang durchgeführt ist, ist nicht einzusehen. *Finkelstein* führt für diese Behauptung keinen Beweis an. Wir haben einem Säugling, nachdem der Grundumsatz im Respirationsapparat bestimmt war, der 347,3 Calorien betrug (Sollumsatz 342 Calorien), zweistündlich 80 ccm einer 0,8%igen NaCl-Lösung + 10% Zucker gegeben (wie *Finkelstein*) und haben nur 4 Mahlzeiten, also 320 g physiologische NaCl-Lösung + 10% Zucker in 8 Stunden verabreicht und dabei folgende Grundumsatzsteigerung erhalten [1]:

nach	2	Stunden	362	Calorien	= + 5,9%	Steigerung	36,7	Temperatur
„	4	„	384	„	= + 12,5%	„	37,2	„
„	6	„	475	„	= + 38,9%	„	37,8	„
„	8	„	500,9	„	= + 46,5%	„	38,4	„
			alsdann 80 g Wasser bzw. Tee ohne Zucker					
nach	10	Stunden	436,9	Calorien	= + 27,8%	Steigerung	37,3	Temperatur
„	12	„	371,0	„	= + 8,5%	„	37,1	„

Die Gesamteinnahme von NaCl betrug 2,56 g, ausgeschieden wurden nach 8 Stunden 0,62 g, nach 24 Stunden 1,8 g NaCl. Ganz im Gegensatz zu *Finkelstein* steht also fest, daß auch die physiologische NaCl-Lösung schon nach wenigen Stunden beim Erwachsenen wie beim Säugling beträchtliche Wärmemengen durch Wassermobilisierung freimacht, die zur Wärmekumulation und damit zum Fieber führen können. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß nur ein geringer Teil des Kochsalzes in den ersten 8 Stunden ausgeschieden wird, beim Erwachsenen 27,5%, beim Säugling 24,2%, also rund nur der 4. Teil. Wir halten nach diesen Unter-

[1] Von der Wiedergabe der gesamten Tabellen sehen wir aus Raumersparnis ab.

suchungen, die völlig einwandfrei positiv ausfielen und daher neue Versuche entbehrlich machen, den Einwand *Finkelsteins* entkräftet.

Ein zweiter Einwand *Finkelsteins* gegen die Auffassung *Rietschels* betrifft das Durstfieber. Er sagt S. 642 und 643: „Auch der absolute Durst macht kein Fieber, trotz gesenkter Perspiration, die Arbeit, die im Durst geleistet wird, reicht nicht aus, um zu hyperthermieren. Erst nach Zusatz von NaCl, Eiweiß, Harnstoff steigt die Temperatur. Die Mengen dieser Stoffe, deren es zur Auslösung positiver Reaktionen bedarf, sind aber sehr klein; gegebenenfalls genügen 2mal 30, ja 2mal 15 ccm physiologischer NaCl-Lösung mit 0,48 und 0,24 Kochsalz oder 2mal 50 g Molke mit etwa 0,3 Albumin. *Die Wärmeentwicklung durch so minimale Beigaben kann nicht groß genug sein, um Fieber zu erzeugen* (im Text gesperrt). Das gleiche gilt für das Eiweiß-Harnstoffieber. Harnstoff hat keinerlei osmotische und keine oder ganz unbedeutende dynamische Wirkung. Nichtsdestoweniger treibt die Zugabe von nur 4—5 g Eiweiß die Temperatur hoch, und zwar innerhalb so kurzer Frist, wie es ohne Harnstoff kaum bei der 4—5fachen Gabe geschieht. Sollten wirklich diese geringen Mengen eine derart explosive Wärmeentwicklung auslösen, daß auch die Verdoppelung des Kühlwassers sie nicht auszugleichen vermag?“

Wir antworten darauf mit ja. Freilich haben wir bei Säuglingen keine weiteren Versuche gemacht; nur möchten wir darauf hinweisen, daß der plötzliche Zusatz von 50 g Molke bei absolutem Durst also stärkster Wasserverknappung nicht nur die Zugabe von 0,3 g Albumin bedeutet, sondern Molke ist ein ziemlich konzentriertes Salzgemisch, das Wasser mobilisieren und plötzliche Wärmesteigerungen im Gefolge haben muß. Auch dies könnte man im Respirationsapparat messen, wir haben aber aus begreiflichen Gründen darauf verzichtet. Wohl aber haben wir Versuche mit Harnstoff an Erwachsenen angestellt. Wir haben zunächst den Grundumsatz der Versuchsperson bestimmt und alsdann ihn 24 Stunden dursten lassen, d. h. er erhielt nur sein gewöhnliches Essen ohne Flüssigkeit. Am nächsten Morgen nahm er in 100 g Wasser 50 g Harnstoff zu sich, eine Harnstoffmenge, die unter normalen Verhältnissen (d. h. ohne vorherige Wasserentziehung) in der Tat kaum eine nennenswerte Umsatzsteigerung machen dürfte (d. h. pro Kilogramm 0,62 g Harnstoff).

Das Resultat der Untersuchung war folgendes: Der Grundumsatz betrug ohne Durstzustand 1841 Calorien (nach dem Sollumsatz 1849 Calorien). Das Gewicht 76 kg. Nach 24stündigem Dürsten mit normaler Speiseaufnahme war das Gewicht auf 74,7 kg gefallen. Die Versuchsperson nahm nun nüchtern vor dem Versuch 50 g Harnstoff in 100 g Wasser in sich auf. Der Grundumsatz betrug nach 2 Stunden 1997 Calorien (+ 9,25%), stieg nach weiteren 2 Stunden auf 2265 Calorien (d. s. + 23,0%), um dann allmählich nach weiteren 4 Stunden auf 2186 Calorien

(+ 18,16%) abzusenken. Die Temperatur schwankte stets um 36,8—37,0 (am Ende des Versuches).

Mit diesem Versuch wurde einwandfrei bewiesen, daß Harnstoff eine dynamische Wirkung besitzt und daß diese dynamische Wirkung im Durstzustand um so stärker zur Geltung kommt.

Damit ist wohl der zweite Einwand *Finkelsteins* erledigt. Auf den dritten Einwand, die Perspiratio betreffend, gehe ich aus Raumgründen nicht ein; er wird an anderer Stelle besprochen werden. Wohl aber führe ich noch eine neue Tatsache an, die wir gemacht haben, die Messung der Hauttemperatur bei Säuglingen in normalem Zustand, bei alimentärem Fieber und bei echtem Fieber. Wir benutzten dazu das Thermoelement nach *Strauß* [1] und eine Apparatur „Migo" (Spiegelgalvanometer usw.), die wir von der Firma Goldberg Berlin, Potsdamer-

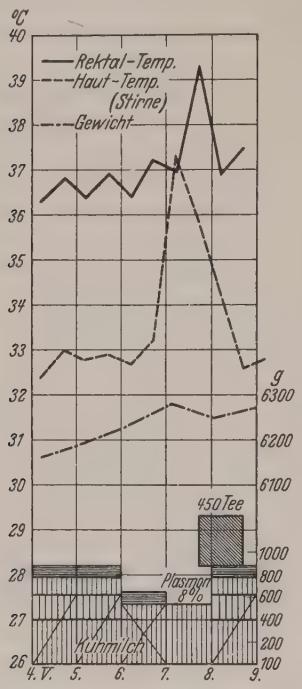


Abb. 1. Kind H. G. 6 Mt. Anfangs $^2/_3$ Milch mit 100 g Brei und 50 g Gemüse. Vom 6. 5. Zusatz von 8% Plasmon. Plötzliches Versagen der Wärmeregulation mit starkem Emporschnellen der Hauttemperatur; alsdann erfolgt das „Fieber".

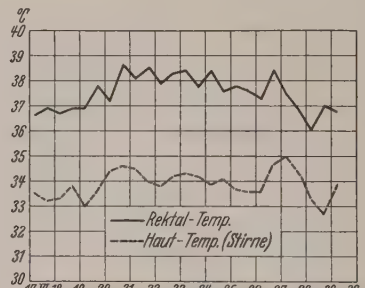


Abb. 2. Kind K. J. Brusternährung. Grippaler Infekt. Hauttemperatur und Körpertemperatur gehen im wesentlichen parallel, wobei die Hauttemperatur der Steigerung der Körpertemperatur nachfolgt.

straße 9 bezogen haben. Aus Raumersparnis soll auf eine eingehende Beschreibung nicht eingegangen werden. Diese Versuche sind zum Teil, besonders für das gesunde Kind und für das alimentäre Fieber schon 1932 gemacht, aber längere Zeit unterbrochen und erst in letzter Zeit am fiebernden Säugling ergänzt worden.

Unsere Untersuchungen, die gemeinsam mit Frl. Dr. *Lieselotte Meyer* und Herrn *J. Lackermaier* durchgeführt wurden, sind völlig unabhängig von denen von *Talbot* und seiner Schule entstanden. Wir haben nicht so

[1] *Strauß:* Klin. Wschr. 7, 1604 (1928).

ausgedehnte Hautstellen wie *Talbot* genommen, aber die Technik war im wesentlichen die gleiche und es sei hinzugefügt, unsere Resultate führten zu den gleichen Ergebnissen wie bei *Talbot* [1]. Um Raum zu sparen, übergehen wir die einzelnen Resultate beim gesunden Säugling. Uns interessiert besonders die Frage der Hauttemperatur in ihrer Abhängigkeit vom Durst und insbesondere vom Durstfieber, bzw. Eiweiß- oder Kochsalzfieber und der Hauttemperatur bei echtem infektiösen Fieber.

Stets wurde die Temperatur der Haut von der Stirne abgelesen. Es ergab sich nun die interessante Tatsache, daß bei Zugabe von Kochsalz oder einer größeren Dosis von Eiweiß zur Nahrung bei gleichzeitiger Wasserverknappung die Hauttemperatur des Säuglings stets früher in die Höhe ging als die Körpertemperatur. So schnellte die Hauttemperatur von 33 bzw. auf 36,5 (z. B. bei Darreichung von 100 g einer 3% NaCl-Lösung bei einem 4 Monate alten Kind) in die Höhe (s. Abb. 1). Erst nachdem die Hauttemperatur so in die Höhe gegangen war, setzte die Steigerung der Körpertemperatur ein. Beide gingen dann auf Wasserzufuhr schnell zurück, die Hauttemperatur schneller als die Körpertemperatur.

Dasselbe zeigte sich bei Eiweißzugabe. Auch hier kam es zu einer Steigerung der Hauttemperatur vor der erhöhten Körpertemperatur, die stets nachfolgte.

Ganz im Gegensatz verhielt sich die Hauttemperatur bei echtem Fieber. Wir benutzten für diese Untersuchungen fiebernde Säuglinge; besonders wurden aber diese Beobachtungen auch an Säuglingen angestellt, die mit Kuhpocken geimpft wurden. Erst nachdem das Fieber in die Höhe gegangen war, steigt später die Hauttemperatur, kommt aber nie zu einer Höhe wie beim echten „Durst- bzw. Konzentrationsfieber" (s. Abb. 2). Die naheliegendste Erklärung für diese Beobachtungen ist wohl die folgende: Hat der Körper kein Kühlwasser mehr zur Verfügung, so versucht er allein durch Strahlung die Wärme von der Haut abzugeben, und daher die erhöhte Hauttemperatur. Das geht auch daraus hervor, daß *Bosch* gezeigt hat, daß bei Säuglingen mit alimentärem Fieber, die man ohne Bedeckung läßt, bei denen also die Wärmestrahlung von der Haut erhöht ist, das Fieber ausbleibt. *Schaeffer* hat in Straßburg auf dem oben erwähnten Kongreß darauf hingewiesen, daß Abgabe von Wärme durch Verdunstung bei Wasserverknappung nicht beliebig gesteigert werden kann und daß dann allein die Abgabe durch Strahlung in Betracht kommt.

Wir glauben, daß das Resultat aller dieser Versuche einen weiteren Baustein abgibt, um die Anschauung *Rietschels* von der physikalischen

[1] Näher wird auf diese Untersuchungen in der Doktorarbeit von *J. Lackermaier* eingegangen werden.

Entstehung des alimentären Fiebers zu stützen. Daß im Intoxikationszustand des Säuglings noch weitere Destruktionen erfolgen und hier natürlich komplexe Verhältnisse obwalten, haben wir nie in Zweifel gezogen. Immer wieder möchten wir zum Vergleich das klinische Bild des Hitzschlags anführen. Die Temperatursteigerung des Hitzschlags ist in erster Linie physikalisch bedingt; sei es, daß durch die Sonnenbestrahlung (Insolation), sei es daß durch vermehrte Arbeit bei starkem Schwitzen (Wärmestauung) die Körpertemperatur, steigt. Das klinische Bild des schweren Zusammenbruchs (Krämpfe, Bewußtlosigkeit usw.) aber ist erst die Folge des Versagens der regulatorischen Fähigkeiten des menschlichen Organismus. Ganz ähnliche Verhältnisse haben wir beim Säugling mit alimentärem Fieber mit eventuell nachfolgender Intoxikation.

Literaturverzeichnis.

Finkelstein: Z. Kinderheilk. **50**, 637. — *Talbot:* Klin. Wschr. **12**, 809 (1933). Septième Congres des Pédiatres de langue francaise tenue à Strasbourg 1931. Imprimerie alsaciennes Strasbourg 1932.

Würzburg, Universitäts-Kinderklinik Luitpoldkrankenhaus.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Instituts zum Schutze der Kinder und Jugendlichen, Leningrad [Direktor des Instituts Prof. *W. N. Sironow*, Leiter des Laboratoriums *A. M. Petrunkina*].)

Über die Bilanzen von Stickstoff, Kalk, Magnesium, Phosphor und Eisen bei Kindern von 7—8 Jahren.[1]

Von

Anna Petrunkina.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. Februar 1934.)

Während der letzten 2 Jahre beschäftigten wir uns in unserem Laboratorium hauptsächlich mit dem Studium des Stoffwechsels bei gesunden Kindern von 7—8 Jahren. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung möchte ich hier kurz zusammenfassen. Wir studierten die Bilanzen von Stickstoff, Kalk, Magnesium, Phosphor und Eisen[2] bei 14 gesunden Kindern, 6 Knaben und 8 Mädchen, bei einigen 2- oder 3mal. Im ganzen erhielten wir 26 Bilanzen von 4—5 Tage Dauer einer jeden. Wir wollten hauptsächlich den Einfluß des Gehaltes der genannten Elemente in der Nahrung auf die Größe der Bilanz studieren, darum wechselten wir in unseren Versuchen die tägliche Nahrungsaufnahme. In den ersten 5 Versuchen bestand der Hauptunterschied — bei fast demselben Caloriengehalt — in den Veränderungen der Milchmenge, was verschiedene Eiweiß- und Kalkmengen in der Nahrung bedingte; die letzten 2 Versuche unterschieden sich hauptsächlich durch den Charakter des Brotes; in dem einen (VII) war das Brot sehr fein und enthielt fast keine Kleie, im anderen (VI) war es sehr grob. Die Angaben über die Kinder und über die Nahrung befinden sich in den Tabellen 1 und 2.

Die Nahrung wurde nach dem angeführten Zettel in 5facher Menge präpariert und dann in 5 ganz gleiche Portionen geteilt, 4 für die untersuchten Kinder und 1 für die chemische Analyse. Dabei wurden Brot, Grütze, Kartoffel, Kotelett, Butter, Zucker, Apfel, Saft gewogen, Milch mit einem Zylinder gemessen, Suppe, mit einem großen Löffel, dessen Inhalt bestimmt war. Wasser trinken konnten

---

[1] Vorgetragen in der Sitzung der russischen physiologischen Gesellschaft am 7. Juni 1933.

[2] Bei den Analysen wurde ich unterstützt durch *M. Kallinikowa, S. Poworinskaia, E. Minker-Bogdanowa* und *G. Obraszow*. Eine ausführlichere Darstellung dieser Autoren wird russisch in der „Wosrastnaia Biochimie" erscheinen. Bei der mathematischen Berechnung der mittleren Größen, der mittleren Fehler sowie der Extrapolationskurve hatte ich mich der Hilfe von Professor *Pomorski* und Prof. *N. Tchachtchiani* zu erfreuen.

die Kinder, soviel sie wollten. Die Kinder konnten Nahrung übriglassen und alle Reste wurden — für jede Speise und jedes Kind gesondert — ins Laboratorium gebracht, wo die übriggelassene Menge gewogen und von der gegebenen abgezogen wurde. Es ist interessant zu bemerken, daß Kinder sehr oft Brot und Fleisch, und Kartoffel übrigließen; Buchweizengrütze und Milch wurden nur einmal und in recht kleiner Menge übriggelassen. Der Harn wurde jeden Tag analysiert, der Kot — für den ganzen Versuch — gesammelt, mit schwacher Schwefelsäure und Alkohol getrocknet und in paraffinierten Flaschen aufbewahrt, ebenso wie die auf dem Wasserbade und dann bei 105° getrocknete Nahrung. Der Kot wurde durch die Gabe von Heidelbeeren abgegrenzt.

Tabelle 1. Untersuchte Kinder.

Name	Geschlecht	Nummer des Versuches	Alter während des Versuches	Mittleres Gewicht	Blutuntersuchung
S-n.	Kn.	I	8 Jahre	28,15	
		II	8 „ 1 Mon.	27,6	
P-va.	M.	I	8 „	23,65	
		II	8 „ 1 „	23,2	Hämoglobin 60% Erythrocyten 4 210 000 Leukocyten 8000
B-v.	Kn.	II	7 „	24,8	
W-wa.	M.	II	6 „ 11 „	19,2	
I-w.	Kn.	III	7 „	23,22	Hämoglobin 70% Erythrocyten 5 190 000
M-wa.	M.	III	7 „ $2^1/_2$ „	31,04	Hämoglobin 71% Erythrocyten 4 640 000
		IV	7 „ 5 „	31,05	
		V	7 „ 8 „	32,60	
T-wa.	M.	III	7 „ $7^1/_2$ „	26,43	Hämoglobin 72% Erythrocyten 4 400 000
		IV	7 „ 10 „	25,50	
		V	8 „ 1 „	25,85	
S-w.	Kn.	IV	6 „ 11 „	17,84	Hämoglobin 68% Erythrocyten 4 100 000
		V	7 „ 2 „	18,65	
S-wa.	M.	IV	6 „ 8 „	20,05	Hämoglobin 71% Erythrocyten 4 300 000
		V	6 „ 11 „	21,7	
J-ko.	Kn.	III	7 „	25,02	Hämoglobin 71% Erythrocyten 4 600 000
A-wa.	M.	VI	6 „ 6 „	18,97	Hämoglobin 66% Erythrocyten 5 200 000
		VII	6 „ $6^1/_2$ „	19,44	
I-ko.	M.	VI	7 „ 6 „	20,3	Hämoglobin 62% Erythrocyten 4 880 000
		VII	7 „ $6^1/_2$ „	20,43	
K-ko.	Kn.	VI	8 „ 9 „	23,53	Hämoglobin 58% Erythrocyten 4 200 000
		VII	8 „ $9^1/_2$ „	24,41	
T-wa.	M.	VI	8 „ 1 „	26,78	Erythrocyten 4 690 000
		VII	8 „ $1^1/_2$ „	27,36	

Die angewandten Methoden waren: für den Stickstoff *Kjeldahl*; für den Kalk *McCrudden*; in den Fällen, wo im Harne mit dem Kalk Harnsäure herausfiel, wurde der Niederschlag mit dem Filter im Platintiegel verbrannt, CaO in HCl

gelöst und mit NaOH zurücktitriert (s. *Spaeth*); für das Magnesium *Spaeth* (Sedimentieren als phosphorsaures Ammoniak-Magnesium, Bestimmung des Phosphats mit der Uranylmethode mit Cochenilletinktur); für Phosphor im Kot und in der Nahrung *Neumann* und im Harn die Uranylmethode, für Eisen eine Modifikation der colorimetrischen Methode von *Lorber*, die in unserem Laboratorium von *G. Obraszow* ausgearbeitet wurde.

Tabelle 2. Tägliche Nahrungsaufnahme-Versuche.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Kaffee (Surrogat) .	6,0	6,0	6,0	6,0	0,2 (Tee)	6,0	6,0
Milch	250	450	500	250	0	250	250
Zucker	35	50	75	75	75	85	75
Brot, weißes . . .	200	200	200	240	240	—	—
„ feines	—	—	—	—	—	—	300
„ grobes (Weizenbrot) . . .	—	—	—	—	—	300	—
Schwarzbrot	50	50	50	50	80	—	—
Butter	40	40	40	40	45	40	40
Fleisch	125	125	125	125	125	125	125
Weizenmehl	15	15	—	—	—	—	—
Kartoffelmehl . . .	15	15	—	—	—	—	—
Kartoffel (geschält) .	200	200	200	200	200	200	200
Gemüse (geputzt) .	150	130	80	80	80	80	80
Apfel	100	100	100	100	100	—	—
Karotte (geputzt) .	—	—	—	—	—	100	100
Buchweizen (geschält)	50	50	50	50	50	50	50
Kompott (trocken) .	40	40	40	40	40	—	—
Zwiebel	20	20	20	20	20	—	—
Saft	—	—	—	30	30	60	60
Ei	—	—	—	—	1	—	—
Gerste (geschält) . .	—	15	—	—	—	—	—
Salz	20	20	20	20	20	20	20
Calorien	1946	2167	2154	2156	2164	2188	2188
Eiweiß } nach	58,1	65,46	64,24	58,73	58,74	59,23	59,23
Fett } Tabellen	48,01	54,96	57,08	48,53	50,06	48,69	48,69
Kohlehydrate } berechnet	307,75	338,32	331,59	357,04	355,29	364,25	364,85
Eiweiß (aus N-Best.)	60,9	72,83	75,03	62,0	67,2	66,46	73,06

Um möglichst kurz zu sein, führe ich die gewonnenen Resultate in Tabellenform an (Tabellen 3, 4 s. S. 222—224).

Wie man sieht, ist es schwer, etwaige Schlüsse über den Zusammenhang zwischen den genossenen und ausgenützten Mengen aus diesen Tabellen zu ziehen; auch wenn die Bilanzen pro Tag und Kilo berechnet werden, sehen unsere Resultate recht bunt aus. Um einige Klarheit hier zu schaffen, habe ich die Bilanzen von allen Kindern, einerlei, ob sie ein-, zwei- oder dreimal untersucht wurden, pro Kilo und 24 Stunden berechnet, in eine Reihe gestellt, in der die Aufnahme pro Kilo Gewicht allmählich steigt; diese Reihe wurde in Gruppen, die sich um eine gewisse mittlere Größe unterscheiden, geteilt — z. B. für Stickstoff 50 mg pro Kilo und Tag — und die mittlere Größe der entsprechenden

Tabelle 3. Bilanz in Milli-

Name	Geschlecht	Alter	Gewicht	Calorien	Stickstoff	
				Eingenommen	Eingenommen	Retiniert
S-n.	Kn.	8 Jahre	28,15	69,0	349,8	+ 25,58
P-wa.	M.	8 „	23,65	82,6	416,35	+101,0
B-w.	Kn.	7 „	24,8	84,8	450,0	+ 36,1
W-wa.	M.	6 „ 11 Mon.	19,2	99,8	446,0	+ 28,0
S-n. (2)	Kn.	8 „ 1 „	27,6	76,1	412,6	+ 43,0
P-wa. (2)	M.	8 „ 1 „	23,2	85,1	460,0	+ 41,0
I-w.	Kn.	7 „	23,22	87,3	464,5	+ 42,5
M-wa.	M.	7 „ $2^1/_2$ „	31,04	68,3	370,0	— 15,0
T-wa.	M.	7 „ 5 „	25,43	76,7	419,0	— 28,0
J-ko.	Kn.	7 „	25,02	81,8	423,0	+ 52,0
M-wa. (2)	M.	7 „ $5^1/_2$ „	31,05	69,3	329,0	— 69,0
S-w.	Kn.	6 „ 11 „	17,84	111,6	483,0	+ 15,0
S-wa.	M.	6 „ 8 „	20,05	92,59	501,5	+ 45,4
T-wa. (2)	M.	7 „ 8 „	25,50	84,6	399,0	+ 30,5
M-wa. (3)	M.	7 „ $8^1/_2$ „	32,60	66,8	335,0	+ 11,7
S-w. (2)	Kn.	7 „ 2 „	18,65	105,5	502,0	+ 99,0
S-wa. (7)	M.	6 „ 11 „	21,7	98,5	480,0	+ 48,3
F-wa. (3)	M.	8 „ 1 „	25,85	81,4	395,5	+ 22,5
A-wa.	M.	6 „ 6 „	19,20	104,8	419,75	+ 29,32
I-ko.	Kn.	7 „ 6 „	20,36	104,5	480,70	+ 29,29
K-ko.	M.	8 „ 9 „	23,57	92,5	447,1	+ 40,60
Ti-wa.	M.	8 „ 1 „	26,72	82,2	398,0	+ 9,46
A-wa. (2)	M.	6 „ $6^1/_2$ „	19,45	101,0	424,2	+ 51,17
I-ko. (2)	Kn.	7 „ $6^1/_2$ „	20,44	90,4	467,8	+ 40,51
K-ko. (2)	M.	8 „ $9^1/_2$ „	24,39	89,1	468,98	+ 64,60
Ti-wa. (2)	M.	8 „ $1^1/_2$ „	27,37	78,6	414,5	+ 30,90

Bilanzen für jede Gruppe bestimmt. Dann erhielten wir eindeutige Resultate, die aus der folgenden Tabelle 4 und den Kurven sehr klar

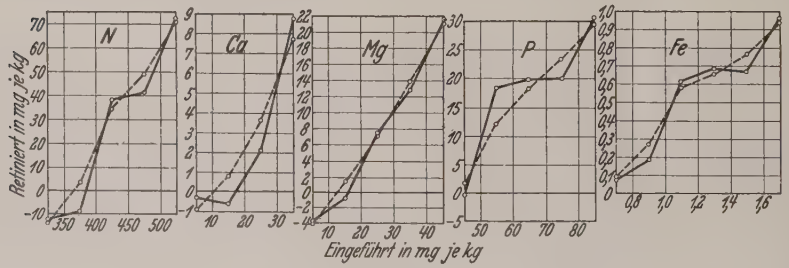


Abb. 1.

zu erkennen sind. Diese Tabelle und die Kurven erlauben uns folgende Schlüsse zu ziehen:

gramm pro kg Gewicht.

Calcium		Magnesium		Phosphor		Eisen	
Eingenommen	Retiniert	Eingenommen	Retiniert	Eingenommen	Retiniert	Eingenommen	Retiniert
15,62	+ 0,99			71,01	+ 26,0		
18,66	— 0,83			59,71	+ 34,89		
31,83	+ 6,13	25,80	+ 5,01	67,65	+ 17,5	1,21	+ 0,84
38,70	+ 9,86	27,79	+ 2,00	62,06	+ 26,66	1,14	+ 0,93
28,74	— 2,79	23,26	+ 9,82	68,53	+ 20,3	1,053	+ 0,82
33,23	+ 12,00	25,71	— 2,71	70,07	+ 15,85	1,138	+ 0,712
33,90	— 16,26	10,93	— 3,92	57,07	+ 18,78	1,50	+ 0,685
25,80	— 0,77	8,63	— 5,22	64,63	+ 24,71	1,17	+ 0,62
29,32	— 2,23	9,70	— 1,66	72,93	+ 35,98	1,34	+ 0,54
30,64	+ 9,51	10,39	— 1,69	80,81	+ 24,03	1,38	+ 0,64
15,77	— 3,03	19,19	— 0,98	47,29	— 5,19	0,64	+ 0,072
25,62	+ 0,17	29,37	+ 9,69	57,55	+ 14,25	0,908	+ 0,266
24,29	+ 1,87	29,21	+ 7,52	71,28	+ 16,13	0,974	— 0,22
19,19	— 2,62	23,32	+ 5,31	72,29	+ 16,58	0,77	+ 0,089
7,65	+ 0,08	14,87	+ 3,34	44,4	+ 14,63	0,844	+ 0,54
12,33	— 1,18	23,30	+ 6,80	53,28	+ 16,73	1,34	+ 0,66
11,24	+ 3,59	22,08	+ 4,61	66,96	+ 24,76	1,23	+ 0,55
9,24	— 0,55	17,90	+ 3,52	64,64	+ 23,6	1,014	+ 0,52
27,56	+ 8,40	40,43	+ 21,67	63,75	— 6,15	1,697	+ 0,798
26,95	+ 7,84	39,98	+ 10,85	67,45	+ 2,45	1,79	+ 1,027
23,68	+ 6,18	35,83	+ 15,47	60,1	+ 4,1	1,617	+ 1,060
20,98	+ 1,98	31,97	+ 8,80	53,35	— 7,3	1,446	+ 0,552
21,82	— 0,51	31,69	+ 15,75	48,6	— 1,00	1,327	+ 0,655
20,51	— 4,62	28,50	+ 11,24	44,16	— 9,7	1,389	+ 0,984
19,41	+ 0,37	29,33	+ 15,04	45,9	+ 6,3	1,40	+ 0,863
17,07	— 0,94	25,60	+ 16,02	41,88	— 6,7	1,24	+ 0,526

Ergebnis.

1. Für alle von uns untersuchten Elemente steigt und sinkt die Bilanz mit der aufgenommenen Menge des untersuchten Elements, ziemlich unabhängig von der Bilanz anderer Elemente und dem Caloriengehalt der eingenommenen Nahrung. Diese Regel ist weniger deutlich für den Eiweißbedarf, wo verständlicherweise die eingenommenen Eiweißmengen gewissermaßen mit dem Caloriengehalt parallel gehen, und sehr klar ist das für den Kalk und das Magnesium.

2. Stickstoffwerte unter 350 mg pro Kilo und Tag, was 2,19 g Eiweiß entspricht, geben auch bei guter Calorienzufuhr und gemischter Kost unbefriedigende, teils negative Bilanzen; Werte um 450—500 mg Stickstoff, 2,81—3,12 g Eiweiß pro Kilo geben befriedigende Resultate. Die Bilanzen des Kalkes bei dem Angebot unter 30 mg pro Kilo sind schlecht; befriedigende Resultate werden nur bei 30—40 mg Kalk pro Tag und Kilo erreicht, was etwa 450—500 ccm Milch täglich pro Kind entspricht. Alle Magnesiumbilanzen sind negativ bei dem Angebot,

Tabelle 4. Regressionslinien für alle 7 Versuche.

	Milligramm pro die und Kilo					
	Erhalten von — bis	Retiniert im Mittel: empirisches Mittel	Retiniert im Mittel: interpoliertes Mittel	Zahl der Fälle	$r + m_r$	$W = \frac{r}{m_r}$
Stickstoff	300—350	— 10,57	— 12,57	3	7,56 + 0,14	4,0 (sicher)
	350—400	— 8,11	+ 3,45	4		
	400—450	+ 38,47	+ 27,96	10		
	450—500	+ 40,17	+ 46,90	7		
	500—550	+ 72,20	+ 70,97	2		
Kalk	0—10	— 0,24	— 0,86	2	0,67 + 0,11	6,1 (sicher)
	10—20	— 0,46	+ 0,83	8		
	20—30	+ 2,06	+ 3,65	11		
	30—40	+ 8,78	+ 7,76	5		
Magnesium	0—10	— 3,50	— 3,93	2	0,82 + 0,07	11,7 (sicher)
	10—20	+ 0,05	+ 1,19	5		
	20—30	+ 7,53	+ 7,38	12		
	30—40	+ 12,72	+ 13,80	4		
	40—50	+ 21,67	+ 21,26	1		
Phosphor	40—50	— 0,33	+ 1,76	6	0,56 + 0,14	4,0 (sicher)
	50—60	+ 18,32	+ 12,03	4		
	60—70	+ 18,50	+ 18,01	11		
	70—80	+ 19,80	+ 23,14	3		
	80—90	+ 30,16	+ 29,10	1		
Eisen	0,60—0,80	+ 0,08	+ 0,09	2	0,76 + 0,08	9,5 (sicher)
	0,80—1,00	+ 0,19	+ 0,27	3		
	1,00—1,20	+ 0,62	+ 0,50	5		
	1,20—1,40	+ 0,69	+ 0,65	9		
	1,40—1,60	+ 0,67	+ 0,77	2		
	1,60—1,80	+ 0,96	+ 0,94	3		

das kleiner als 10 mg pro Tag und Kilo ist. Befriedigende Resultate werden mit Phosphormengen von 60—70 mg pro Tag und Kilo erreicht; die tägliche Milchmenge — oder die Abwesenheit der Milch in der Diät — besitzt keinen besonderen Einfluß auf die Phosphorbilanzen, da auch ohne Milch sehr gute Bilanzen vorkommen. Fast alle Eisenbilanzen sind sehr hoch und positiv (nur eine negative Eisenbilanz aus 26 Bilanzen), doch folgt auch die Eisenassimilation derselben Regel — sie steigt und sinkt zusammen mit der Größe des Angebotes.

3. Für kein einziges Element haben wir mit den untersuchten Mengen ein Maximum der Retention erreicht.

Was die Literaturangaben betrifft, so kann die Frage über das Stickstoffminimum oder Optimum für die Kinder des entsprechenden Alters keineswegs als entschieden betrachtet werden. Um es sich klar zu machen genügt es, die Zusammenstellung in den bekannten Buche von *Czerny* und *Keller* durchzusehen, ebenso wie auch die Angaben in der Arbeit von *Caspari* und *Stilling* und die später erschienenen Arbeiten von *Parsons* u. a.

Unsere Kalkbilanzen stimmen mit den Angaben von *Sherman* ebenso wie mit denen von *Hunscher, Cope, Noll* und *Macy* völlig überein und bestätigen in vollem Maße den Schluß *Shermans*, daß Kinder dieses Alters gute Kalkbilanzen nur bei täglicher Milchmenge von etwa 500 ccm geben. Dafür sprechen auch in gewissem Maße die bekannten Arbeiten *McCollums* und seiner Mitarbeiter an Schulkindern. Über den Magnesiumbedarf des Kindes dieses Alters ist soviel wie nichts bekannt. Für die Erwachsenen empfiehlt *Loewi*, daß die Magnesiummengen in der Nahrung nicht 10 mg pro Kilo Gewicht überschreiten. Bei solchen Mengen geben unsere Kinder ausschließlich negative Bilanzen. Wenn man sich der Arbeit *McCollums* mit *Kruse* und *Schmidt* und *Orent* erinnert, wo die magnesiumfreie Nahrung junge Tiere schnell zum Tode mit schweren nervösen Erscheinungen führte, so ist es fraglich, ob negative Mg-Bilanzen wünschenswert sind. Unsere P-Bilanzen entsprechen den Angaben *Shermans*, daß die P-Mengen in der Nahrung der Kinder dieses Alters etwa um 1,16—1,4 g pro Tag und Kind liegen sollen, um gute Bilanzen zu erhalten. Die Literatur über den Eisenbedarf ist sehr gut in der Zusammenfassung *Lintzels* in den Ergebnissen der Physiologie gesammelt, doch finden wir für die gesunden Kinder unseres Alters — mit Ausnahme der Angaben *Hornemanns* — so gut wie nichts. In dieser Hinsicht ist es nötig, mehr Material zu sammeln, da unsere Bilanzen unerwartet hoch liegen, und es ist nötig zu entscheiden, ob es etwas Charakteristisches für dieses Alter ist, oder ob irgendwelche andere Ursachen mitgespielt haben. Was die Frage über den Wert des groben oder feinen Brotes betrifft, so bestätigen unsere Resultate die Angaben *Rubners*, daß der Stickstoff der Kleie schlecht ausgenutzt wird, und ebenso die Angaben *Funges*, daß die Kleie die Eisenbilanzen gut beeinflußt. Für andere Elemente sind unsere Angaben nicht sehr entscheidend.

Mir scheint, daß die kurvenförmige Darstellung der Resultate, die ich nirgends für die Bilanzuntersuchungen benutzt gesehen habe, die gewonnenen Resultate sehr deutlich macht. Gewiß ist unsere Zahl der Fälle, die für die Berechnung jedes Punktes der Kurve benutzt wurde, zu klein, um entscheidende Schlüsse zu ziehen, doch ist es immer möglich, bei weiterer Untersuchung die neuen Angaben in dieselben Kurven einzuschließen und so ihre Genauigkeit zu steigern.

Literaturverzeichnis.

A. Stickstoff.

Ahlqvist: Skand. Arch. Physiol. **34** (1916). — *Baumgart:* Nach *Caspari* u. *Stilling.* — *Camerer:* Z. Biol. **16** (1880); **18** (1882); **20** (1884). — *Caspari* u. *Stilling: Oppenheimers* Handbuch der Biochemie, Bd. 8. 1925. — *Czerny* u. *Keller:* Des

Kindes Ernährung, Bd. 2. Leipzig u. Wien 1925. — *Funge:* Nach *Caspari* u. *Stilling.* — *Hasse:* Z. Biol. **18** (1882). — *Herbst:* Nach *Czerny.* — *Holt* and *Fales:* Amer. J. Dis. Childr. **24** (1922). — *Kestner* u. *Knipping:* Nach den Tabellen von *Schall* u. *Heißler.* — *McCollum* and *Simmonds:* The newer knowledge of Nutrition. New York 1930. — *Müller, E.:* Biochem. Z. **5** (1907). — *Parsons:* Amer. J. Dis. Childr. **39** (1930). — *Sherman:* Chemistry of food and nutrition. Philadelphia 1930. — *Slonacker:* Amer. J. Physiol. **96**, Nr 3. — *Tigerstedt:* Scand. Arch. Physiol. **34** (1916).

B. Kalk.

Ahlqvist: Scand. Arch. Physiol. **34** (1916). — *Herbst:* Nach *Sherman.* — *Herter:* Nach *Sherman.* — *Hunscher:, Cope, Noll* and *Macy* J. of biol. Chem. **100** (1933). — *McCollum* and *Simmonds:* The newer knowledge of Nutrition. New York 1930. — *McCrudden:* J. of biol. Chem. **10** (1911/12). — *Sherman:* Chemistry of food and nutrition. Philadelphia 1930. — *Sherman* and *Hawley:* J. of biol. Chem. **53** (1922). — *Spaeth:* Chemische und mikroskopische Untersuchung des Harnes. Leipzig 1924. — *Steenbock:* Nach *Sherman.* — *Tigerstedt:* Scand. Arch. Physiol. **34** (1916). — *Wendt, v.: Oppenheimer*s Handbuch der Biochemie, Bd. 8. 1925.

C. Magnesium.

Kruse, Orent and *McCollum:* J. of biol. Chem. **100** (1933). — *Kruse, Schmidt* and *McCollum:* Amer. J. Physiol. **105** (1933). — *Loewi:* Nach *v. Wendt* in *Oppenheimer*s Handbuch der Biochemie, Bd. 8. 1925. — *Spaeth:* Chemische und mikroskopische Untersuchung des Harnes. Leipzig 1924.

D. Phosphor.

Ahlqvist: Scand. Arch. Physiol. **34** (1916). — *Forbes* and *Keith:* Ohio agric. exp. stat. Techn. Bull. **1922**, Nr 5. — *Masslow:* Biochem. Z. **55** (1913); **56** (1913); s. auch Diss. (russ.) — *McCollum* and *Simmonds:* The newer knowledge of Nutrition. New York 1930. — *Neumann:* Nach *Ivanow,* Die Methoden der Physiologie und Biochemie der Pflanzen (russ.). Leningrad. — *Rominger:* Z. exper. Med. **73** (1930). *Sherman* and *Hawley:* J. of biol. Chem. **53** (1922). — *Spaeth:* Chemische und mikroskopische Untersuchung des Harnes. Leipzig 1924.

E. Eisen.

Hornemann: Nach *v. Wendt, Oppenheimer*s Handbuch der Biochemie, Bd. 8, 1925. — *Ignatow:* Die Ernährung des gesunden und kranken Kindes (russ.). Leningrad 1926. — *Jolles:* Nach *Spaeth,* Chemische und mikroskopische Untersuchung des Harnes. Leipzig 1924. — *Lintzel:* Erg. Physiol. **31** (1933). — *Lorber:* Biochem. Z. **1927**.. — *Müller:* Nach *Ignatow.* — *Sherman:* Chemistry of food and nutrition. Philadelphia 1930.

Leningrad 22, Permskaja 6, W. 3.

(Aus der Universitätskinderklinik Marburg-Lahn. — Direktor: Prof. *E. Freudenberg.*)

Zur Kenntnis der Körperproportionen während des Wachstums.

Von

Professor **Joachim Brock** und **August Wilhelm Brockmann.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Februar 1934.)

Man sollte annehmen, daß die Veränderungen der kindlichen Proportionen während der Wachstumsperiode so gut studiert wären, daß hier der Forschung nichts mehr zu tun übrig blieb. Das ist jedoch keineswegs der Fall. Noch manche Fragestellung harrt ihrer Beantwortung.

Nachfolgende Untersuchungen machen sich zweierlei zur Aufgabe. Einmal wollen sie unsere Kenntnisse über das Verhalten von Rumpf- und Unterlänge während des Wachstums vervollständigen. Sodann soll das Verhältnis der Schulterbreite zum Brustkorb genauer analysiert werden, wie es in der Arbeit von *Brock* und *Stemmler* („Untersuchungen über den kindlichen Brustkorb") angekündigt war. Die jetzige Arbeit stützt sich gleichfalls auf die mit *Stemmler* gewonnenen Messungsresultate an 522 normalen Kindern vom Säuglingsalter bis zum 13. Lebensjahr.

Das Kindermaterial lieferten für das Säuglingsalter zwei Kinderheime, für das Kleinkindesalter dieselben Heime sowie mehrere Kindergärten, für das Schulalter die Klassen dreier Volksschulen; außerdem für alle Altersklassen ergänzend die Marburger Universitätskinderklinik. Das Säuglings- und Kleinkindermaterial ist an und für sich schon völkisch weniger einheitlich, weil die meist unehelichen Kinder der Kinderheime zum Teil auch weiter abgelegenen Bezirken entstammen. Um eine genügende Anzahl von Kleinkindern messen zu können, wurden außerdem zwei Koblenzer Kindergärten mit herangezogen. Die Schulkinder repräsentieren, soweit dies bei der Freizügigkeit überhaupt möglich ist, den oberhessischen Volksschlag.

Die Messungen der Kinder erfolgten nach den allgemein anerkannten Vorschriften von *R. Martin* mittels Anthropometer, Tasterzirkel, Bandmaß und Waage. Die untersuchten Kinder waren nackt. Ermittelt wurden Körpergewicht, Scheitelhöhe, Jugulum- und Symphysenhöhe (also Körperlänge, Rumpflänge und Unterlänge), Akromialbreite und Beckenbreite. Am Brustkorb wurden Sagittal- und Transversaldurchmesser, sowie der Brustumfang in mittlerer Atemstellung, bei den älteren Kindern gleichzeitig auch bei maximaler Exspiration und Inspiration gemessen. Ferner wurde in jedem Fall der Neigungswinkel der oberen Thoraxapertur nach dem Verfahren von *Hofbauer* ermittelt.

1. Rumpf- und Unterlänge.

a) Rumpflänge. In der Anthropologie sind verschiedene Meßweisen der Rumpflänge in Gebrauch. *Martin* mißt die Rumpflänge als den Abstand vom Jugulum bis zur Symphyse. Diese sog. vordere Rumpflänge

ist das beste und wohl auch gebräuchlichste Maß. Leichter zu ermitteln ist die sog. seitliche Sitzrumpflänge, nämlich die Höhe des Akromions über der Sitzfläche. Sie wurde von *Weißenberg* (1911) benutzt. Schließlich wäre noch zu nennen die sog. Sitzhöhe (Abstand des Scheitels von der Sitzfläche) *Pirquets*, in der also Kopf und Hals mit einbezogen sind. Anthropometrisch ist dieses Maß deshalb am wenigsten zu empfehlen. Wir haben uns in dieser Arbeit der *Martin*schen Methode bedient. Die vordere Rumpflänge wurde, wie in der Anthropologie üblich, als Relativmaß verwertet und in Prozenten der Körperlänge ausgedrückt.

Tabelle 1. Relative Rumpflänge in den ersten 13 Lebensjahren.

Alter	Relative Rumpflänge	Alter	Relative Rumpflänge ♂	Relative Rumpflänge ♀
0— 6 Monate	36,0	4 Jahre	30,5	30,5
7—12 „	36,1	5 „	31,0	30,0
13—18 „	35,2	6 „	30,7	30,2
19—24 „	33,2	7 „	29,6	29,3
25—30 „	32,7	8 „	30,0	28,9
31—36 „	32,3	9 „	29,7	28,5
37—42 „	31,2	10 „	28,0	28,8
		11 „	28,7	28,9
		12 „	28,6	28,8
		13 „	28,9	28,9

Man kann drei Altersgruppen unterscheiden: 1. Neugeborene, 2. Säuglings- und Kleinkindesalter, 3. Schulalter.

Beim Neugeborenen beträgt nach *Friedenthal* und *A. H. Schultz* die Rumpflänge 33% der Körperlänge, während *Schreiber*, der neuerdings mit besonders sorgfältiger Messungstechnik untersuchte, für männliche und weibliche Neugeborene 37,6% errechnet. Die Werte von *Stratz* betragen ebenfalls 37%. Zahlenmaterial über das Säuglings- und Kleinkindesalter fehlt völlig. Für das Schulalter liegen die Messungswerte von *Schwerz* an Badener und von *Martin* an Münchener Kindern vor [1].

Ein Vergleich dieser Zahlen mit den unserigen ergibt folgendes: Unsere Säuglingswerte bestätigen die von *Schreiber* und *Stratz* für die Neugeborenen angegebenen Zahlen. Es erscheint bemerkenswert, daß die relative Rumpflänge sogar noch bis zum Ende des 1. Lebensjahres über 36 beträgt und erst bis zum Beginn des 2. Lebensjahres auf 33 abfällt. — Für das Säuglings- und Kleinkindesalter bringen wir nun zum erstenmal Zahlen. Die Werte fallen danach vom 2. bis zum 4. Jahre in ziemlich rascher Folge von 36 auf $30^1/_2$. Bis zum 7. Jahre sinken sie auf $29^1/_2$ und haben schließlich das Minimum bei den Mädchen mit 9 Jahren (28,5), bei den Knaben mit 10 Jahren (28,0). Danach kommt es zu einem leichten Wiederanstieg.

[1] Vgl. Biologische Daten, Bd. I, S. 46.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die Schaffhauser und Münchener Kinder von *Schwerz* bzw. *Martin*, nur daß hier das Minimum etwas später fällt, nämlich in das 12.—13. Lebensjahr. Ein analoges Verhalten zeigt übrigens auch die seitliche Sitzrumpflänge *Weißenbergs*: sie hat ihr Minimum mit 14 Jahren. *In allen Fällen ist jedenfalls der Rumpf beim Adolescenten und noch mehr beim Erwachsenen im Verhältnis zur Körpergröße länger als zur Zeit der Präpubertät bzw. Pubertät, wo er verhältnismäßig überhaupt am kürzesten ist.*

Tabelle 2. Relative Rumpflänge und ihre Variationsverhältnisse.

Alter in Jahren	n	V	M	ε	v
0 — $1^1/_2$	46	29,25—40,00	35,45	1,75	5,21
$1^1/_2$— $2^1/_2$	22	27,25—36,75	32,90	2,21	6,09
$2^1/_2$— $3^1/_2$	19	26,75—35,50	31,74	1,51	4,75
$3^1/_2$— $5^1/_2$	25	24,50—33,50	30,53	1,11	3,63
$5^1/_2$— $7^1/_2$	54	26,25—35,00	29,84	1,17	3,92
$7^1/_2$— $9^1/_2$	61	26,00—32,00	29,23	1,18	4,35
$9^1/_2$—$11^1/_2$	59	22,00—31,75	28,65	1,18	4,11
$11^1/_2$—$13^1/_2$	56	26,50—36,50	29,16	1,18	4,05

Zur variationsstatistischen Auswertung sind in Tabelle 2 (ebenso wie für die anderen Werte in Tabelle 4, 7, 10) die Alterswerte ohne Berücksichtigung des Geschlechts und nach größeren Gruppen geordnet noch einmal zusammengefaßt, um der Berechnung größere Zahlen zugrunde legen zu können.

In dieser Tabelle, ebenso wie in den späteren, bedeutet n die Anzahl der untersuchten Kinder, V die Variationsbreite, M das arithmetische Mittel, ε die durchschnittliche Abweichung (durchschnittlichen Fehler) des betreffenden Maßes. Letztere wird berechnet nach der Formel $\varepsilon = \frac{\Sigma e}{n}$; dabei ist e die Abweichung jedes Individualwertes vom arithmetischen Mittel nach oben oder unten, also V — M oder M — V. Man kann die durchschnittliche Abweichung auch in Prozenten des arithmetischen Mittels ausdrücken. Dann erhält man den in der letzten Spalte aufgeführten Variationskoeffizienten $v = \frac{\varepsilon}{M} \cdot 100$.

Tabelle 2 gibt im großen und ganzen dieselben Werte wie Tabelle 1. Nur liegt wegen der Zusammenfassung der ersten $1^1/_2$ Jahre der (maximale) Ausgangswert mit 35,45 naturgemäß etwas niedriger.

b) Unterlänge. Für die sog. Unterlänge macht es keinen großen Unterschied, ob man die Symphysenhöhe oder die Trochanterhöhe bestimmt. Der Unterschied beträgt für den Erwachsenen nur etwa $1^1/_2$%, beim jüngeren Kinde eher noch weniger. Die Unterlänge nimmt bekanntlich im Laufe der Wachstumsperiode verhältnismäßig immer mehr zu. Für die Neugeborenen liegen Messungen vor von *Weißenberg* (40%), *A. H. Schultz* (39%) und *Stratz* (37%). Das uns vorliegende Säuglingsmaterial war noch kurzbeiniger (vgl. Tabelle 3). Denn die relative Unterlänge betrug bei ihm im ganzen ersten Lebensjahr weniger als 37! Über

dieses Alter fehlten bisher überhaupt Zahlen. Für das Kleinkindes- und Schulalter hat *Weißenberg* an Wilnaer Juden — allerdings nur für Jahresgruppen — Zahlen berechnet. Wir bringen erstmalig ausführlichere Angaben über dieses Alter, anfangs für Halbjahresklassen, später für Jahresklassen ausgerechnet.

Tabelle 3. Relative Symphysenhöhe in den ersten 13 Lebensjahren.

Alter	Relative Symphysenhöhe	Alter	Relative Symphysenhöhe	
			♂	♀
0— 6 Monate	36,2	4 Jahre	45,2	45,9
7—12 „	36,8	5 „	45,8	45,9
13—18 „	39,5	6 „	48,1	47,6
19—24 „	42,3	7 „	48,4	49,1
25—30 „	43,5	8 „	48,6	50,6
31—36 „	43,7	9 „	49,6	50,6
37—42 „	44,9	10 „	50,8	50,9
		11 „	50,5	50,9
		12 „	51,3	51,0
		13 „	51,2	50,9

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die Unterlänge nach dem 1. Lebensjahre im Verhältnis zur Körperlänge rasch zunimmt. Besonders gilt dies für die Zeit von 1—$2^1/_2$ Jahren, dann wird der Fortschritt etwas langsamer, wonach dann im 5.—7. Lebensjahre noch einmal ein erhebliches Fortschreiten erfolgt, der „ersten Streckung" von *Stratz* entsprechend. Mit rund 48% ist jetzt schon beinahe die Hälfte der Körperlänge erreicht.

Bis dies tatsächlich der Fall ist, dauert es nun etwa bis zum 10. Lebensjahre. Danach wird der Halbwert sogar überschritten und mit 12 Jahren rund 51% erreicht. Eine weitere Veränderung dieser Proportion findet jedenfalls nach den Zahlen von *Weißenberg* [1] nicht mehr statt. *Die Wiederzunahme des Rumpfanteils an der Körperlänge zwischen Pubertät und Erwachsenenalter*, die wir oben feststellten, *kann also nur auf einer Abnahme des Kopf- und Halsanteils beruhen.* Eine solche geht ja auch aus den vorliegenden diesbezüglichen Daten einwandfrei hervor [2].

Tabelle 4. Relative Symphysenhöhe und ihre Variationsverhältnisse.

Alter in Jahren	n	V	M	ε	v
0 — $1^1/_2$	46	32,25—44,50	38,65	2,39	6,19
$1^1/_2$— $2^1/_2$	22	39,75—47,50	43,00	1,67	3,88
$2^1/_2$— $3^1/_2$	19	39,50—46,75	44,34	1,37	3,09
$3^1/_2$— $5^1/_2$	25	43,00—48,75	45,73	1,14	2,49
$5^1/_2$— $7^1/_2$	54	45,25—50,75	48,27	1,15	2,38
$7^1/_2$— $9^1/_2$	61	47,50—53,00	49,90	1,10	2,20
$9^1/_2$—$11^1/_2$	59	47,50—53,75	50,85	0,89	1,75
$11^1/_2$—$13^1/_2$	56	45,50—54,00	51,05	1,10	2,14

[1] Vgl. Biologische Daten, Bd. 1, S. 59. — [2] Vgl. Biologische Daten, Bd. 1, S. 42.

Auch in Tabelle 4 weicht wegen Zusammenfassung der ersten $1^1/_2$ Lebensjahre (wie in Tabelle 2) der (minimale) Ausgangswert etwas von dem der Tabelle 3 ab. In Abb. 1 und 2 ist die Entwicklung von Rumpf- und Beinlänge noch einmal kurvenmäßig und in Säulenform dargestellt. Wir sehen folgendes Verhalten beider Größen. Beide haben beim Säugling mit 36% denselben Anteil an der Körperlänge. Bis zum 13. Lebensjahre sinkt dann der Anteil des Rumpfes allmählich auf 29%, derjenige der Beine steigt auf 51%. Und diese Relativwerte gelten, da der Bezugswert für beide der gleiche ist, natürlich auch für das gegenseitige Verhältnis der absoluten Rumpf- und Unterlängen zueinander.

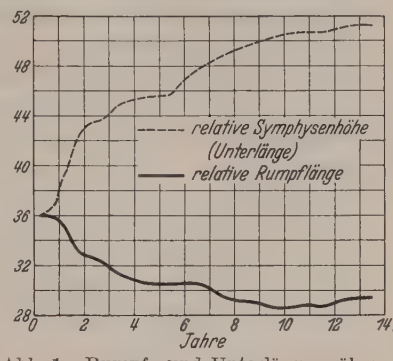


Abb. 1. Rumpf- und Unterlänge während der Wachstumsperiode.

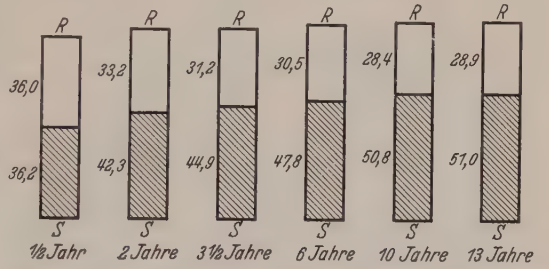


Abb. 2. Relative Rumpflänge (R) und relative Unterlänge (Symphysenhöhe S) während der Kindheit.

In anderer Weise hat kürzlich *Nobécourt* die Wandlung im Verhältnis von Ober- zu Unterlänge während des Wachstums zur Darstellung gebracht. Er verwendete dazu den Index $\frac{\text{Unterlänge}}{\text{Sitzhöhe}}$.

Tabelle 5. (Nach *Nobécourt*.)

Alter	Index	Alter	Index ♂	Index ♀
Neugeborene	0,50	9 Jahre	0,80	0,81
1 Jahr	0,66	10 „	0,81	0,90
2 Jahre	0,70	11 „	0,82	0,92
3 „	0,74	12 „	0,82	0,92
4 „	0,76	13 „	0,90	0,90
5 „	0,77			
6 „	0,77			
7 „	0,78			
8 „	0,80			

Dieser Index zeigt denselben Gang (von 0,50 → 0,90), wie ihn auch der Index $\frac{\text{Unterlänge}}{\text{Rumpflänge}}$ zeigen würde, nämlich von 1,0 → 1,8. Dies liegt daran, daß bis zum 13. Lebensjahre die Relativwerte von Sitzhöhe und vorderer Rumpflänge einander fast entsprechen.

2. Schulterbreite im Verhältnis zum Brustkorb.

Um das Verhältnis der Schulterbreite zum Brustkorb analysieren zu können, muß zunächst die Schulterbreite selbst an unserem Material studiert werden, insbesondere ihr Verhalten im Kleinkindesalter. Bei den Messungen *Weißenbergs* an Wilnaer jüdischen Kindern fehlt ganz Zahlenmaterial für die Zeit zwischen Neugeborenenperiode und 2. Lebensjahr. *Wurzinger* beginnt mit seinen Messungen erst bei 6jährigen Münchener Kindern.

Tabelle 6. Relative Akromialbreite in den ersten 13 Lebensjahren.

Alter	Relative Akromialbreite	Alter	Relative Akromialbreite	
			♂	♀
0— 6 Monate	22,7	4 Jahre	22,5	22,9
7—12 „	23,5	5 „	22,4	21,8
13—18 „	24,2	6 „	22,2	22,0
19—24 „	23,7	7 „	21,6	22,2
25—30 „	23,5	8 „	21,9	22,0
31—36 „	23,0	9 „	22,0	21,4
37—42 „	22,9	10 „	21,8	21,5
		11 „	21,7	21,8
		12 „	21,9	21,8
		13 „	22,2	22,6

Tabelle 7. Relative Akromialbreite und ihre Variationsverhältnisse.

Alter in Jahren	n	V	M	ε	v
0 — 1	57	18,75—26,50	23,10	1,39	6,05
1 — $2^1/_2$	66	20,50—26,75	23,90	1,06	4,43
$2^1/_2$— $4^1/_2$	81	20,25—25,50	22,95	0,78	3,39
$4^1/_2$— $7^1/_2$	131	19,00—24,75	22,10	0,83	3,30
$7^1/_2$— $9^1/_2$	62	19,50—23,75	21,85	0,67	3,06
$9^1/_2$—$11^1/_2$	59	20,00—23,75	21,75	0,70	3,22
$11^1/_2$—$13^1/_2$	56	20,00—24,75	22,10	1,09	4,93

Zum Vergleich können die Zahlen von *Weißenberg* und *Wurzinger* dienen[1]. Übereinstimmend geht aus allen Tabellen folgendes hervor: Die relative Schulterbreite nimmt nach der Neugeborenenzeit zunächst zu, um mit $1^1/_2$ bzw. 2 Jahren ein Maximum zu erreichen. Dann erfolgt eine ganz allmähliche Abnahme. Ein Minimum wird im Alter von etwa 9—11 Jahren erreicht, dann erfolgt wieder eine ganz geringfügige Zunahme. Im ganzen sind die Altersschwankungen sehr klein, viel geringer als bei den Breitendimensionen des Brustkorbes. Die rassenmäßigen Unterschiede scheinen, wie der Vergleich zwischen den Kindern so verschiedener Gruppen — Wilnaer Juden, Münchener, Oberhessen — ergibt, ganz unerheblich zu sein.

[1] Vgl. Biologische Daten, Bd. I, S. 47.

Wir wenden uns nun zum Verhältnis der Schulterbreite zu den Breitendimensionen des Brustkorbes. Wie schon *Brock* und *Stemmler* erwähnen, machen die asthenischen Kinder sehr häufig eher einen breitschultrigen Eindruck in dem Sinne, daß die Schultern im Verhältnis zum Transversaldurchmesser des Brustkorbes breit erscheinen. Hierzu passen Feststellungen von *Kretschmer*. Er drückte die Schulterbreite allerdings in Prozenten des Brust*umfanges* aus und fand, daß dieser Brustschulterindex bei Pyknischen zwischen 37 und 40, bei Leptosomen dagegen zwischen 40 und 46 liegt. In den „Biologischen Daten" hat *Brock* schon nach den Zahlen von *Weißenberg* das Verhalten des *Kretschmer*schen Index während der Wachstumsperiode berechnet und gefunden, daß der Index bei diesen jüdischen Kindern von 33,6 bei Neugeborenen auf 44,6 bei 13jährigen Kindern ansteigt. Ähnliche Zahlen ergaben sich für unser Material.

Tabelle 8. *Kretschmer*scher Index in den ersten 13 Lebensjahren.
(Schulterbreite in Prozenten des Brustumfanges.)

Alter	Index	Alter	Index ♂	Index ♀
0— 6 Monate	35,97	4 Jahre	42,79	43,13
7—12 „	38,75	5 „	44,17	43,59
13—18 „	40,03	6 „	44,48	44,93
19—24 „	39,82	7 „	44,95	46,07
25—30 „	40,28	8 „	45,19	47,17
31—36 „	41,54	9 „	46,56	46,06
37—42 „	42,12	10 „	45,80	46,29
		11 „	45,56	47,67
		12 „	46,08	45,36
		13 „	46,26	47,08

Der Index steigt hier von 35,9 beim jungen Säugling allmählich auf 46,6 mit 13 Jahren. *Es steht hiernach also fest, daß auch das Kind im Verhältnis zum Brustkorb, wenn es am pyknischsten ist, die relativ schmälsten, wenn es am leptosomsten ist, die relativ breitesten Schultern hat, und zwar schwankt der Wert während der Wachstumsperiode innerhalb desselben Spielraumes, wie ihn erwachsene Pykniker und Leptosome zwischen sich aufweisen.* — Bei der Betrachtung der menschlichen Gestalt setzt das Auge nun allerdings Schulterbreite und Thorax*breite* zueinander in Beziehung. Wir haben deshalb hier einen anderen neuen Brustschulterindex aufgestellt. Er gibt die Schulterbreite in Prozenten der Brustkorbbreite an (vgl. *Brock* [2]).

Auch die Thoraxbreite sinkt ja ebenso wie der Brustumfang im Laufe des Wachstums im Verhältnis zur Längendimension ständig ab. So zeigt auch dieser neue Index etwa denselben Gang wie der von *Kretschmer*

Tabelle 9. *Brock*scher Index in den ersten 13 Lebensjahren.
(Schulterbreite in Prozenten der Thoraxbreite.)

Alter	Index	Alter	Index ♂	Index ♀
0— 6 Monate	120,0	4 Jahre	135,8	137,8
7—12 „	118,0	5 „	139,3	137,9
13—18 „	123,1	6 „	140,1	140,7
19—24 „	123,0	7 „	141,8	143,5
25—30 „	128,3	8 „	140,1	145,3
31—36 „	128,2	9 „	145,5	144,4
37—42 „	133,4	10 „	143,2	142,6
		11 „	144,2	144,3
		12 „	147,3	144,9
		13 „	146,5	154,1

Tabelle 10. *Brock*scher Index und seine Variationsverhältnisse.

Alter in Jahren	n	V	M	ε	v
0 — 1	57	95,50—153,00	119,00	7,36	6,2
1 — $2^1/_2$	66	105,25—139,00	124,50	6,95	5,9
$2^1/_2$— $4^1/_2$	81	116,00—149,00	133,19	5,12	3,8
$4^1/_2$— $7^1/_2$	131	110,00—153,75	141,00	5,00	3,5
$7^1/_2$— $9^1/_2$	82	118,00—160,50	143,75	6,78	4,7
$9^1/_2$—$11^1/_2$	59	129,25—161,00	143,70	5,58	3,9
$11^1/_2$—$13^1/_2$	56	134,75—162,00	148,00	5,87	3,9

angegebene, d. h. die Schultern werden auch im Verhältnis zur Thorax*breite* immer breiter. Der Index steigt von 119 beim Säugling auf etwa 150 im 13. Lebensjahr.

In Tabelle 10 sind die Variationsverhältnisse des neuen Index näher berücksichtigt. Diesen galt nun unser weiteres Interesse. Es erhob sich nämlich die interessante konstitutionsanatomische Frage, ob hier eine allgemeine Gesetzmäßigkeit vorliegt, d. h. ob ganz allgemein die Schultern im Verhältnis zum Brustkorb um so breiter zu sein pflegen, je schmäler der Brustkorb im Verhältnis zur Körperlänge ist. Dies geht nämlich aus Altersdurchschnittswerten noch keineswegs hervor, sondern hierüber kann nur die Korrelationsberechnung entscheiden, welche ergibt, ob und in welchem Grade 2 Merkmale gleichsinnig oder ungleichsinnig *variieren*. Wir haben sie deshalb für sämtliche 522 Kinder durchgeführt.

Zur Korrelationsberechnung wurden in üblicher Weise Korrelationstafeln für jede Altersklasse aufgestellt und für jede Klasse der Korrelationskoeffizient r gesondert berechnet. Näheres über diese Methode vgl. bei *Brock* und *Stemmler* S. 332.

Der Wert für r schwankt zwischen — 1 und + 1. Der Wert 0 gibt an, daß gar keine Korrelation zwischen den untersuchten Größen vorhanden ist. Die Werte unter oder über 0 zeigen in zunehmendem Maße negative oder positive Korrelationen an. Man kann mit *A. Huth* den Korrelationskoeffizienten auch interpretieren als

einen „Ausdruck für die Wahrscheinlichkeit, mit der aus dem Vorhandensein bzw. dem Fehlen einer ...Eigenschaft auf das Vorhandensein bzw. Fehlen der korrelierten ...Eigenschaft geschlossen werden kann." Diese Wahrscheinlichkeit beträgt $\frac{(1+r)}{2} \cdot 100$, bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 also 50%.

Die Korrelationsberechnung für den Brustschulterindex nach *Brock* und den relativen Transversaldurchmesser des Thorax in den verschiedenen Altersgruppen ergab nun folgendes:

Tabelle 11.

Alter (Jahre)	r
1	— 0,561
1 — $2^1/_2$	— 0,620
$2^1/_2$ — $4^1/_2$	— 0,743
$4^1/_2$ — $7^1/_2$	— 0,514
$7^1/_2$ — $9^1/_2$	— 0,807
$9^1/_2$ — $11^1/_2$	— 0,752
$11^1/_2$ — $13^1/_2$	— 0,620
	— 0,660

Es besteht demnach eine erhebliche (ungleichsinnige) Korrelation: r schwankt zwischen — 0,514 und — 0,807 und beträgt im Durchschnitt — 0,660. Anders ausgedrückt bedeutet dies, daß in 83% der Fälle auf einem relativ breiten Thorax im Verhältnis zu ihm schmale, auf einen relativ schmalen Brustkorb im Verhältnis zu ihm breite Schultern entfallen. Es besteht also tatsächlich in dieser Hinsicht eine allgemeine, in mehr als $^4/_5$ der Fälle gültige Gesetzmäßigkeit. Dieses morphologisch zu erklären, ist Sache der Anatomen. Soviel kann man wohl sagen — wenn man vom Verhalten der Weichteile, insbesondere der Muskulatur einmal absieht —, daß der Sachverhalt auf eine weitgehende Selbständigkeit der Entwicklung des Schlüsselbeins, von dessen Länge die Schulterbreite abhängt, von Entwicklung und Verlauf der Rippen, welche die Breite des Brustkorbes bedingen, hinausläuft. *Ärztlich, z. B. bei Schuluntersuchungen wäre zu folgern, daß dem Eindruck der Breitschultrigkeit nicht eine falsche Bedeutung beigelegt werden darf, daß er vielmehr erst recht dazu auffordern muß, die konstitutionell und klinisch wichtigen Dimensionen des Brustkorbes zu beachten.*

Zusammenfassung.

In Ergänzung zu der Arbeit von *Brock* und *Stemmler* wurden an demselben Material von 522 gesunden oberhessischen Kindern vom Säuglingsalter bis zum 13. Lebensjahre die proportionellen Verschiebungen von Rumpflänge und Unterlänge während des Wachstums studiert. Insbesondere wurden diese Verhältnisse erstmalig auch für das Kleinkindesalter festgelegt, sodass nun eine kurvenmäßige Darstellung für den wichtigsten Teil der Wachstumsperiode möglich wurde.

Der gleichen Bearbeitung wurde die Schulterbreite unterzogen. Weiterhin wurde diese in Beziehung gesetzt einmal zum Brustumfang (Brustschulterindex von *Kretschmer*), außerdem zur Thoraxbreite (neuer Brustschulterindex von *Brock*). Dabei ergab sich folgendes:

Entsprechend den Feststellungen *Kretschmers* beim Erwachsenen hat auch das Kind *im Verhältnis zum Brustkorb*, wenn es am meisten pyknisch ist (als Säugling), die relativ schmälsten, wenn es am stärksten leptosom ist (mit 13 Jahren), die breitesten Schultern. Und zwar ist der

Spielraum des Brustschulterindex im Wachstumsalter fast genau derselbe wie zwischen Erwachsenen pyknischer und leptosomer Konstitution.

Ferner ergaben für sämtliche 522 Kinder durchgeführte Korrelationsberechnungen, daß hier eine allgemeine, für alle Altersstufen gültige Gesetzmäßigkeit der Proportionsentwicklung vorliegt. Denn in mehr als $^4/_5$ der Fälle gehören zu einem relativ breiten Brustkorb im Verhältnis zu ihm schmale, zu einem relativ schmalen Brustkorb im Verhältnis zu ihm breite Schultern.

Literaturverzeichnis.

Brock: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 1. Berlin 1932. — Mschr. Kinderheilk. **56**, 179 (1933). — *Brock* u. *Stemmler:* Z. Kinderheilk. **51**, 322 (1931). — *Friedenthal, H.:* Erg. inn. Med. **11**, 685 (1913). — *Hofbauer:* Atmungspathologie und Therapie. Berlin 1921. — *Huth:* Anthrop. Anz. **1**, H. 1 (1924). — *Kretschmer:* Körperbau und Charakter, 7.—8. Aufl. 1929. — *Martin:* Lehrbuch der Anthropologie, 2. Aufl., Bd. 1. Jena 1928. — Richtlinien für die Körpermessung und deren statistische Bearbeitung. München 1924. — *Nobécourt:* Progrès méd. **1929**, 2133. — *Schultz, A. H.:* Quart. Rev. Biol. **1**, 465 (1926). — *Schreiber:* Z. Konstit.lehre **13**, 675 (1928). — *Schwerz:* Arch. Anthrop. **38** (N. F. 10), 1 (1911). — *Stratz:* Der Körper des Kindes, 9. Aufl. Stuttgart 1922. — *Weißenberg:* Das Wachstum des Menschen. Studien und Forschungen zur Menschen- und Völkerkunde, Bd. 8, 1911. — *Wurzinger:* Z. Konstit.lehre **12**, 715 (1928).

Marburg a. L., Am Weinberg 10.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg a. d. Lahn.
Direktor: Prof. *E. Freudenberg.*)

Über die Capillarresistenz im Kindesalter.

(Systematische Untersuchungen des Rumpel-Leede sowie der Saugglockenwirkung auf Brust und Arm.)

Von

Prof. **Joachim Brock** und **Anneliese Malcus.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Februar 1934.)

Fragestellung.

Die Prüfung auf Stauungspetechien am Unterarm nach *Rumpel-Leede* (R. L.) wurde ursprünglich als diagnostisches Hilfsmittel für Scharlach angegeben, bei welchem der Stauungsversuch immer positiv ausfällt, das heißt Petechien auslöst. Weitere Untersuchungen ergaben, daß der R. L. nicht nur bei Scharlach, sondern besonders auch bei anderen akuten Exanthemen, sowie bei hämorrhagischen Diathesen positiv ausfällt. Merkwürdigerweise kann er bei letzteren auch negativ sein, während umgekehrt bei ganz Gesunden positiver Ausfall beobachtet wurde. Dadurch wurde der diagnostische Wert des Unterarmstauungsversuches natürlich stark eingeschränkt, und es ergab sich die Aufgabe, den Ausfall desselben zunächst einmal bei Gesunden aller Altersstufen zu prüfen. Für das Kindesalter liegen diesbezügliche Reihenuntersuchungen vor von *Beintker, Hoffmann, Bayer, Kleinschmidt.* Nach ihren Ergebnissen ist die Häufigkeit des positiven R. L. sehr gering im ersten Trimenon. Rasch zunehmend steigt sie im übrigen Säuglingsalter auf etwa die Hälfte aller Fälle, und dann kontinuierlich weiter bis zu 75% und darüber bei Schulkindern.

Eine weit bessere und genauere Methode zur Bestimmung der Capillarresistenz fand sich in dem von *Hecht* eingeführten Saugglockenversuch. Bei diesem wird ein Schröpfkopf auf eine beliebig wählbare Hautstelle aufgesetzt und in dosierter Weise evakuiert. Dabei kann man entweder die unterschiedlichen Unterdrucke ermitteln, bei denen in den verschiedenen Lebensaltern an den verschiedenen Hautstellen gerade noch Hautblutungen aufzutreten pflegen, oder man kann umgekehrt die durchschnittliche Häufigkeit positiver Reaktionen bei einem ein für allemal gewählten Unterdruck in den verschiedenen Lebensaltern feststellen. Biologisch und im Einzelfall klinisch ergiebiger ist wohl das erste Verfahren.

Es zeigte sich, daß die Petechien am leichtesten auf der Brusthaut hervorzurufen waren, und so wurde als Teststelle meist die Brusthaut unter dem Schlüsselbein gewählt. Die Saugglockenversuche ergaben ebenso wie die Prüfung nach R. L. eine hohe Capillarresistenz im ersten Trimenon (erstes Auftreten von Petechien bei 350 mm Hg Unterdruck nach *Hecht*) und eine allmähliche Resistenzverminderung im weiteren Kindesalter (bis zu 150 mm Hg Unterdruck im 6. Jahr nach *Hecht*). Durchschnittlich ergaben also beide Methoden eine zunehmende Verringerung der Capillarresistenz im Laufe der Wachstumsperiode.

Demgegenüber stehen aber bedeutsame Abweichungen im einzelnen. So ist der R. L. nach *Beintker* beim Neugeborenen nur in 15% der Fälle positiv, wogegen der Saugglockenversuch auf der Brust nach *Bayer* in den ersten Lebenstagen schon bei einem Unterdruck von 220 mm Hg bei der Mehrzahl der Kinder positiv ausfällt (um bis zum 10. Lebenstage stets negativ zu werden). Näheres bei *Brock*. Ferner zeigen sich bei Prüfungen am einzelnen Individuum nicht selten erhebliche Unstimmigkeiten, am häufigsten in dem Sinne, daß bei negativem R. L. der Saugglockenversuch eine mehr oder weniger erhebliche Verringerung der Capillarresistenz anzeigt, zuweilen aber auch im umgekehrten Sinne. Dieses könnte damit zusammenhängen, daß infolge der verschiedenen Methodik die Capillaren bei beiden Versuchen ganz verschiedenen Einwirkungen ausgesetzt sind. Andererseits werden ja R. L. und Saugglockenversuch meistens an verschiedenen Körperstellen vorgenommen, und es ist möglich, daß die besprochenen Unstimmigkeiten mit örtlichen Verschiedenheiten der Haut des Armes bzw. der Brust zusammenhängen.

Eine Entscheidung dieser Fragen schien am ehesten in der Weise möglich, daß in Reihenuntersuchungen der Saugglockenversuch bei jedem Kinde sowohl an der Brust als auch am Arm angestellt und außerdem in jedem Fall der R. L. geprüft wurde. Solche Untersuchungen versprachen weiterhin Aufklärung zu geben über den durchschnittlichen Ausfall des Saugglockenversuches in den verschiedenen Abschnitten der Wachstumsperiode. Systematische Untersuchungen hierüber liegen noch nicht vor. Die Aufstellung von Normalwerten für den Saugglockenversuch in den verschiedenen Altersstufen ist aber nicht nur biologisch von Interesse, sondern für den Kliniker ein Bedürfnis, nachdem sich zu zeigen scheint, daß der Ausfall des Saugglockenversuches bei den hämorrhagischen Diathesen des Kindesalters für den Arzt oft wegleitend sein kann *(Brühl)*.

Technisches.

Bei dem Stauungsversuch nach R. L. wird der Oberarm mit einem breiten Gummischlauch 5 Min. gestaut. Dabei tritt Cyanose des Armes ein. Der Radialpuls muß deutlich fühlbar bleiben. Der Ausfall des Stauungsversuches wurde als positiv bewertet, wenn distal von der Staubinde mehr als 3 Petechien auftraten oder einzelne besonders große und deutliche.

Beim Saugglockenversuche befolgten wir die von *Mengler* angegebene Technik. Die Apparatur besteht, wie aus der Abbildung hervorgeht, aus einem gläsernen Saugnapf mit seitlichem Rohransatz, der mittels Gummischlauch mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung steht. Dieses wiederum ist durch einen Schlauch mit einer sehr gut abgedichteten Metallspritze verbunden, durch die genau meßbarer Minusdruck im System hergestellt werden kann. Zwischen Manometer und Spritze ist ein Hahn eingeschaltet, um ein Absinken des Druckes während der Messung zu verhindern, außerdem zwischen Saugglocke und Manometer ein Zweiwegehahn, um nach dem Versuch bequem Luft einlassen zu können. Als Schläuche können nur wandstarke Druckschläuche dienen. Der Saugnapf hat einen breiten Rand, der vor dem Anlegen mit Vaselin eingefettet wird. Wegen der kleineren kindlichen Verhältnisse wählten wir Saugnäpfe von kleinerem Durchmesser als *Mengler*, um so mit der gleichen Saugglockengröße Säuglinge und Schulkinder an Brust und Arm prüfen zu können. *Mengler* verwandte Saugnäpfe von 35 mm Durchmesser, wir in allen Altersstufen solche von 28 mm. Der gewählte Unterdruck wirkt jedesmal genau 1 Min. ein. Die Ablesung erfolgt sogleich nach Abnahme der Saugglocke. Der Saugglockenversuch wird als positiv bewertet, wenn innerhalb des Kreises mehr als 3 Petechien auftreten oder einzelne besonders große und deutliche. Fällt der Versuch negativ aus, wird der Unterdruck um 20—50 mm Hg gesteigert bis zum positiven Ausfall. Fällt er dagegen von vornherein positiv aus, so wird in der entsprechenden Weise nach unten gegangen, wobei natürlich jedesmal eine frische Stelle zu wählen ist. Notiert wird der so ermittelte Grenzwert, d. h. der Wert, bei dem eben Petechien auftreten. Teststellen waren die Brust unterhalb des Schlüsselbeines („Brust") und die Innenseite des Unterarmes dicht unter der Ellenbeuge („Arm"). Der höchste angewandte Minusdruck war 400 mm Hg. Hierbei findet schon eine deutlich schmerzhafte Ansaugung der Haut unter der Saugglocke statt. Um die Fälle, die bei diesem Unterdruck negativ waren, rechnerisch verwerten zu können, wurden sie als positiv bei 500 mm Hg gerechnet.

Abb. 1.

Untersucht wurden Kinder aus einem Säuglingsheim, einem Kinderheim und aus der Kinderklinik zu Marburg. Die Normalwerte gelten im Sinne der statistischen Norm, beziehen sich also zum kleinen Teil auch auf Tuberkuloseinfizierte, Kinder mit leichten oder fast abgeheilten unspezifischen Katarrhen, Neuropathen usw. Ausgeschlossen waren dagegen alle akut und chronisch prozeßhaft Kranken, im Säuglingsalter auch alle Dystrophiker.

Untersuchungen an normalen Kindern.

Tabelle 1.

Alter	n	R.L. +	Saugglockenversuch eben positiv bei einem Unterdruck von mm Hg					
			Brust			Arm		
		%	V	ε	M	M	ε	V
I. Trimenon	12	25	190—500	104	380	340	120	90—500
1/4—1 Jahr	16	50	150—500	100	280	290	106	150—500
1— 2 Jahre	19	52	50—400	82	200	340	78	200—500
3— 6 „	28	57	50—300	42	120	330	87	100—500
7—10 „	25	64	50—220	37	100	310	115	110—500
11—13 „	30	66	50—220	39	100	260	91	100—500

Rumpel-Leede.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sollen zunächst an Hand von Tabellen besprochen werden. Tabelle 1 zeigt die durchschnittliche Capillarresistenz in den einzelnen Entwicklungsstufen des Kindesalters. Bei der Prüfung des Stauungsphänomens nach R. L. findet sich ein positiver Ausfall im I. Trimenon nur in einem Viertel, im weiteren Säuglingsalter in der Hälfte der Fälle, dann steigend häufiger bis zu zwei Drittel aller Kinder im 11.—13. Lebensjahr. Zum Vergleich bringt Tabelle 2 die Resultate der anderen Autoren.

Tabelle 2. Positiver Ausfall des R.L. in Prozent der Fälle bei:

Alter	*Hoffmann*	*Beintker*	*Kleinschmidt*	*Bayer*
I. Trimenon	0	16		
4—12 Monate	37	48		
0 · 5 „			32	
6—12 „			67	72
1—1 1/2 Jahre			71	
1 1/2—6 „			68	69
7—13 „			93	62

Unsere Werte sind im I. Trimenon etwas höher als die von *Beintker* und *Hoffmann*, im weiteren Kindesalter etwas niedriger als die von *Kleinschmidt*. Im ganzen zeigt der Verlauf der Alterskurve bei den verschiedenen Autoren aber eine weitgehende Übereinstimmung. Nach allen wird ein positiver Ausfall des R. L. jenseits des Säuglingsalters bei der Mehrzahl der gesunden Kinder beobachtet. Schon deswegen kann er keine diagnostische Bedeutung haben. Wichtig ist, daß nicht einmal aus einem besonders starken Ausfall auf einen krankhaften Prozeß geschlossen werden darf, da er auch wiederholt bei gesunden Kindern beobachtet wurde. Hinzukommt die klinische Erfahrung, daß umgekehrt bei Kindern, die spontane Hautblutungen zeigen, selbst wenn eine vasogene Komponente vorliegt oder mitbeteiligt ist, der R. L. negativ sein kann. Ein positiver Ausfall des Stauungsphänomens zeigt also keine Neigung zu spontanen vasogenen Blutungen an, ein negativer Ausfall schließt eine solche nicht aus. *Der R. L. sollte daher aus der klinischen Diagnostik verschwinden!*

Saugglockenversuche.

Wir kommen nun zu den Ergebnissen unserer Saugglockenversuche und besprechen zunächst die *Resultate auf der Brust.* Auch sie zeigen eine Abnahme der Capillarresistenz im Laufe der Wachstumsperiode. Das I. Trimenon nimmt mit einem Unterdruck von 380 mm Hg eine Sonderstellung ein, die wir ja gleichfalls für den R. L. sahen. Worauf die hohe Capillarresistenz in diesem frühen Lebensabschnitt zurückzuführen ist, für den ja gerade eine erhöhte Zellpermeabilität für gelöste und kolloidale Stoffe allgemein angenommen wird, ist schwer zu sagen. Möglicherweise ist die Schwierigkeit, in diesem Alter Blutaustritte aus den Capillaren durch Ansaugen hervorzurufen, anatomisch begründet. Nach *Unna* steigen nämlich bei Neugeborenen die Gefäße schräg auf, sind unregelmäßig verteilt, und erst mit Vermehrung der fibrillären Elemente der Cutis erhalten sie allmählich ihre horizontale Verteilung, die sie der Saugwirkung natürlich stärker aussetzen muß. Diese anatomische Entwicklung ist erst gegen Ende des I. Trimenon abgeschlossen, was ja zu dem ziemlich steilen Abfall der Capillarresistenz am Ende desselben passen würde. Hinzu mag noch kommen, daß in diesem frühen Lebensabschnitt capillarschädigende Faktoren meist noch nicht eingewirkt haben.

Nach dem I. Trimenon sinken die Werte progressiv ab, zunächst sprunghaft auf 280 mm Hg im weiteren Säuglingsalter, auf 200 mm Hg im 2. Lebensjahr, auf 120 mm Hg im 3.—6. Jahr, dann unbedeutend bis auf 100 mm Hg im 7.—13. Jahr. Wir haben also einen ziemlich bedeutenden ständigen Abfall der Werte in der Wachstumsperiode, während die Häufigkeit eines positiven R. L. nach unseren Befunden vom Ausgang des ersten Lebensjahres nur noch unwesentlich ansteigt.

Größere Reihenuntersuchungen anderer Autoren liegen zum Vergleich nicht vor. *Bayer* benutzte, wie erwähnt, in allen Altersperioden denselben Unterdruck von 220 mm Hg und registrierte die Häufigkeit eines positiven Ausfalles in den verschiedenen Altersstufen. Dieser Unterdruck hat aber in den verschiedenen Lebensaltern eine ganz verschiedene Wertigkeit: Bei Säuglingen liegt er an der unteren, bei Schulkindern an der oberen Grenze des Physiologischen. Auch *Bayer* fand eine sehr hohe Capillarresistenz bei jungen Säuglingen, vom 2. Halbjahr bis zum Ende des Schulalters dagegen 62—72% Positive bei seiner Prüfungsmethode. Ein Vergleich ist aus den angeführten Gründen nicht möglich.

Die kurzen Angaben, die *Hecht* in seiner grundlegenden Arbeit macht, decken sich für die von ihm angeführte Altersperiode gut mit unseren Werten: Säuglinge 300—400 mm Hg Unterdruck, $1^1/_2$ Jahr 200 mm Hg Unterdruck, 6 Jahr 150 mm Hg Unterdruck. Für den Erwachsenen liegen die Werte von *Mengler* vor, welcher bei Prüfung auf der Brust positiven Ausfall bei 100 mm Hg Unterdruck angibt. Danach würde

also die kindliche Capillarresistenz etwa vom 7. Lebensjahr ab der des Erwachsenen entsprechen.

Ebenso wichtig wie die Durchschnittswerte sind zum Vergleich mit Untersuchungen am Krankenbett die Variationsbreiten. Es ist nun bemerkenswert, daß nicht nur die errechneten Durchschnittswerte, sondern auch die tatsächlich beobachtete Spielbreite der Saugglockenwerte während der Wachstumsperiode in dem oben geschilderten Sinne verläuft. Auch die Minimalwerte sinken vom ersten Trimenon bis zum Schulalter auf fast ein Viertel (von 190 auf 50 mm Hg). Ihr Absinken ist nur weniger gleichmäßig als das der Durchschnittswerte, da sie im 2. Lebensjahr einen ziemlich plötzlichen Abfall von 150 auf 50 mm Hg zeigen. Danach ergibt gerade für das 2. Lebens-*Halbjahr,* in dem (bei uns allerdings früher viel mehr als jetzt) die Frage einer *Barlow*schen Erkrankung oder auch nur eines Präskorbutes zu entscheiden ist, der Saugglockenversuch diagnostisch eine gute Handhabe. Bei unseren frühzeitig und ausreichend mit C-Vitamin ernährten *Säuglingen* kamen Saugglockenwerte unter 150 mm Hg auf der Brust überhaupt nicht vor, ein Wert, der den errechneten Durchschnittswert dieser Periode viel weniger unterschreitet, als es mit steigendem Alter der Kinder der Fall ist. Die Alterskurve der Maximalwerte ist diagnostisch weniger von Bedeutung. Biologisch wichtig ist jedoch, daß auch sie einen beständigen, wenn auch nicht erheblichen Altersabfall zeigt, so daß Saugglockenwerte über 400 mm Hg Unterdruck auf der Brust jenseits des Säuglingsalters überhaupt nicht mehr vorkommen (im Schulalter sogar keine mehr über 220 mm Hg).

Sehr groß ist der *Unterschied zwischen dem Saugglockenwert auf Brust und auf Arm.* Schon *Hecht* sowie *Mengler* geben an, daß die Armwerte bedeutend höher liegen als die auf der Brust. Bei Kindern erhielt *Hecht* positiven Ausfall erst bei über 400 mm Hg, bei Erwachsenen *Mengler* erst bei 200 mm Hg und darüber. Wir haben nun erstmalig systematisch in allen Altersperioden auch am Unterarm geprüft. Dabei zeigte sich nun ein etwas anderes Verhalten. Die Armdurchschnittswerte liegen im Säuglingsalter etwa gleich hoch wie die Saugglockenwerte auf der Brust, sinken dann aber kaum ab, so daß sich ein immer größerer Unterschied gegenüber den Brustwerten nach dem ersten Lebensjahr herausbildet. So ergibt sich folgendes Verhältnis der Minusdrucke:

I. Trimenon Brust : Arm = 380 : 340
11.—14. Jahr „ : „ = 100 : 260.

Auch am Arm zeigen die Variationsbreiten ein gleichsinniges Verhalten wie die Durchschnittswerte, die ja hier keine großen Altersunterschiede ergeben. So schwanken die niedrigsten beobachteten Werte ohne erkennbare Beziehung zum Alter zwischen 100 und 200 mm Hg. Die Maxima überschreiten in allen Altersstufen 400 mm Hg.

Tabelle 3.

Alter	n	Saugglockenversuch eben positiv bei einem Unterdruck von mm Hg												
		Brust							Arm					
		M		50	100	200	300	400		100	200	300	400	M
I. Trimenon	12	380			2	1	4	5	1	1	3	3	4	340
1/4— 1 Jahr	16	280			6	4	4	2		4	7	1	4	290
1— 2 Jahre	19	200		3	8	4	3	1		1	6	9	3	340
3— 6 „	28	120	(1)	12	13	2				4	9	9	6	330
7—10 „	25	100	(2)	10	12	1				10	6	5	4	310
11—13 „	30	100	(4)	18	7	1				11	11	4	4	260

Die *Verteilung der* Brust- und Arm-*Werte innerhalb der Variationsbreiten* ist aus Tabelle 3 zu ersehen. Was die hohen Werte betrifft, so liegen im I. Trimenon drei Viertel der Brustwerte über 300 mm Hg, von 1/4—1 Jahr drei Achtel, im 2. Jahr ein Fünftel und später gar keine mehr, und auch Werte über 200 mm Hg sind bei 3—13jährigen Ausnahmen. Umgekehrt finden sich Werte unter 100 mm Hg im 2. Jahr in ein Sechstel, vom 3.—10. Jahr in der Hälfte, vom 11.—13. Jahr in zwei Drittel der Fälle, sie werden also steigend häufiger. In Klammern finden sich noch Werte unter 50 mm Hg angeführt (die wir für die Durchschnittsberechnung in Tabelle 1 nicht verwandt haben). Sie betreffen konstitutionell abwegige Kinder, auf deren Verhalten weiter unten eingegangen wird. Über die Armwerte ist entsprechend ihrem ziemlich konstanten Altersdurchschnittswert in diesem Zusammenhange nichts zu bemerken.

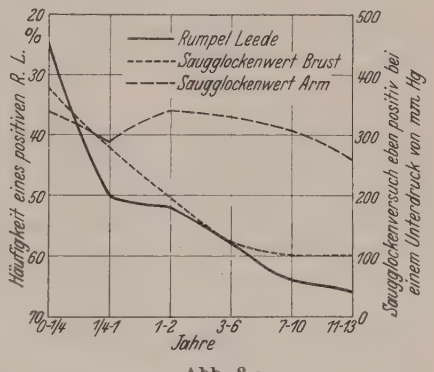


Abb. 2.

Die Capillarresistenz in den verschiedenen Entwicklungsstufen des Kindesalters, wie sie aus den Prozentzahlen für positiven R. L. und den Durchschnittswerten für Saugglockenversuch an Brust und Arm hervorgeht, ist in *Abb. 2.* noch einmal graphisch dargestellt. Die Kurven des R. L. und des Saugglockenversuches auf der Brust fallen beide vom I. Trimenon bis zum Schulalter und ergeben so eine ungefähr gleichsinnige Resistenzverminderung. Dagegen bewegt sich die Armkurve im ganzen Kindesalter in etwa der gleichen Höhe (um 300 mm Hg).

Aus ihren etwa gleichsinnigen Alterskurven geht nun keineswegs hervor, daß Stauungsversuch nach R. L. und Saugglockenversuch auf der Brust auch bei ein und demselben Kind in gleichem Sinne ausfallen müssen. Es war deshalb von Interesse, die *Saugglockenwerte bei positivem und*

bei negativem R. L. zu unterscheiden und dabei zu sehen, ob einem positiven R. L. immer niedrige Saugglockenwerte entsprechen und umgekehrt, ob sich also Saugglockenversuch und R. L. beim gleichen Kinde gleichsinnig verhalten.

Tabelle 4.

Alter	R.L.		Saugglockenversuch eben positiv bei einem Unterdruck von mm Hg			
			Brust		Arm	
	+	−	V	M	M	V
I. Trimenon	3		200—400	300	240	90—330
		9	190—500	410	370	150—500
1/4— 1 Jahr	8		150—350	220	240	150—500
		8	180—500	340	340	220—500
1— 2 Jahre	10		50—410	180	350	200—500
		9	80—350	220	330	260—500
3— 6 „	16		50—200	120	300	100—500
		12	50—300	120	370	210—500
7—10 „	16		50—200	100	250	110—500
		9	50—160	100	350	130—500
11—13 „	20		50—220	100	260	100—500
		10	50—160	100	250	120—500

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, ergab sich eine solche Tendenz gleichsinnigen Verhaltens von Saugglockenversuch und R. L. beim gleichen Kinde nur für das erste Lebensjahr, in dessen Beginn der positive R. L. mit einer Häufigkeit von 25% ja noch relativ selten ist. Hier sind die Unterschiede deutlich: Die Durchschnittswerte für Brust und Arm liegen beim positiven R. L. um 100—130 mm Hg unter denen bei negativem R. L. Entsprechend kommen bei positivem R. L. keine Brust- und Armwerte über 330 bzw. 400 mm Hg vor, nur ein Kind von 11 Monaten hatte bei positivem R. L. einen bei 400 mm Hg negativen Saugglockenversuch am Arm. Jenseits des Säuglingsalters zeigen dagegen beim Saugglockenversuch sowohl die Brust- als die Armwerte in dem Maße, als der R. L. infolge seiner Häufigkeit jede Bedeutung verliert, keinerlei Unterschiede zwischen positivem und negativem R. L. Insbesondere kommen bei negativem R. L. hier ausgesprochen niedrige Saugglockenwerte vor, hauptsächlich auf der Brust, aber auch auf dem Arm. Letzteres ist besonders wichtig. Denn wir wollten ja feststellen, ob die unterschiedlichen Resultate, welche die Prüfung der capillaren Resistenz mit Saugglocke auf der Brust sowie mit Stauung am Arm nicht selten bei ein und demselben Individuum ergibt, vielleicht auf die Verschiedenheit der Prüfungsstelle zurückzuführen sind. Dann sollte man aber meinen, daß Stauungsversuch und Saugglockenversuch an derselben Stelle ein gleichsinniges Verhalten zeigen. Daß dieses recht häufig vermißt wird, spricht dafür, daß die Verschiedenheit der Prüfungs-*Methode* an den Unterschieden schuld ist. Allerdings zeigen ja nun auch Brust und Arm bei Prüfung mit der gleichen Methode, nämlich der Saugglocke, die

besprochenen großen Unterschiede. Man kommt also um die Annahme regionärer Verschiedenheiten, sei es des Capillarnetzes, sei es der ganzen Hautbeschaffenheit, nicht herum. Dadurch wird aber unsere Schlußfolgerung, daß ein divergierender Ausfall von R. L. und Saugglockenversuch an ein und demselben Arm an der verschiedenen Wirkungsart beider Methoden liegen muß, nicht berührt.

Weiterhin waren nun *Kombinationsmöglichkeiten zwischen Brust- und Armwerten bei der Saugglockenprüfung* zu untersuchen, also festzustellen, welche Armwerte bei einem bestimmten Brustwert beobachtet werden (vgl. Tabelle 5). Dabei ergab sich: Waren die Brustwerte überdurchschnittlich, so waren auch die Armwerte überdurchschnittlich oder normal, jedenfalls nie unterdurchschnittlich. Bei normalen Brustwerten waren auch die Armwerte in der Hälfte der Fälle normal, in der anderen Hälfte der Fälle waren die gleichzeitigen Armwerte jedoch unterdurchschnittlich oder überdurchschnittlich. Bei unterdurchschnittlichen Brustwerten schließlich lagen weniger als ein Drittel der Armwerte auch unter dem Durchschnitt, etwas über die Hälfte war normal, ein Sechstel lag sogar über dem Durchschnitt.

Tabelle 5.

Alter	Saugglockenversuch eben positiv bei einem Unterdruck von mm Hg						
	Brust		Arm				
	M	V	100	200	300	400	M
		30—40					
3—13 Jahre	100	(7)		2	4	1	300
		50—100					
1— 2 „	200	3			2	1	340
3—13 „	100	41		14	13	8	6	300
		110—200					
Säuglinge	330	8	1	2	3	1	1	310
1— 2 Jahre	200	8		1	3	2	2	340
3—13 „	100	31		11	7	6	7	300
		210—300					
Säuglinge	330	5		2	3			310
1— 2 Jahre	200	4			2	2		340
3—13 „	100	4			1	2	1	300
		310—400					
Säuglinge	330	8		1	4	2	1	310
1—2 Jahre	200	3			1	2		340
		über 400					
Säuglinge	330	7				1	6	310
1—2 Jahre	200	1				1		340

Wie schon erwähnt, empfehlen wir ja nun aus technischen Gründen, als Prüfungsstelle zunächst immer die Brust zu wählen. 1. hat man hier auch bei kleinen Kindern genug Platz, um mehrfach prüfen zu können, 2. sind wegen der großen Spielbreite der Armwerte dort mehr Untersuchungen nötig als auf der Brust und 3. sind die hohen am Arm meist notwendigen Unterdrucke deutlich schmerzhaft und hinterlassen für

mehrere Tage eine unerwünschte Druckmarke. Biologisch könnte die Benutzung der Brust als Prüfungsstelle jedoch willkürlich erscheinen. Man könnte zum Beispiel für die Fälle von erniedrigten Brustwerten, die von normalen oder sogar erhöhten Armwerten begleitet sind, mit Recht fragen, ob denn nicht die Armwerte die Capillarresistenz richtiger anzeigen. Eine solche Frage ist nicht ohne weiteres zu verneinen. Praktisch klinisch ist es ja aber so, daß uns die Prüfung der Capillarresistenz Aufschluß über Krankheiten geben soll. Und da zeigt nun unsere diesbezügliche bisherige Erfahrung, daß bei diesen die Brustwerte „Recht haben": Denn in den Fällen von hämorrhagischer Diathese, Nephritis, Tuberkulose waren immer Brust- und Armwerte gleichsinnig erniedrigt. Andererseits fordert diese Erfahrung dazu auf, wenn man auf eine vasogene Schädigung durch Krankheitsvorgänge fahndet, sich beider Prüfungsorte beim Saugglockenversuch zu bedienen. Eine gleichsinnige Erniedrigung gegenüber den von uns ermittelten Durchschnittswerten an beiden Stellen ergibt dann im Rahmen des gesamten Krankheitsbildes wirklich mit großer Sicherheit, daß eine krankhafte Veränderung oder Reaktion des Capillarsystems vorliegt.

Über Anatomie und Physiologie der Capillaren.

Bevor auf die Capillarresistenz bei konstitutionellen Abwegigkeiten und bei Krankheiten eingegangen wird, sollen einige Angaben über Anatomie und Physiologie der Capillaren das Verständnis für normale Resistenz und pathologische Durchlässigkeit erleichtern.

Die Capillaranatomie und -physiologie ist ein noch sehr umstrittenes Gebiet. Wir folgen im wesentlichen den Ausführungen von *Krogh* (1929). Die Capillarwand besteht aus einem Endothelrohr von stahlfederförmig zugespitzten Endothelzellen, zwischen denen sich eine strukturlose Intercellularsubstanz befindet, und aus adventitiellen Zellen oder Pericyten, auch Rougetzellen genannt, welche das Endothelrohr als weitmaschiges Netz umgreifen und als Muskelzellen funktionieren. Bei erweiterten Capillaren kann sich das Endothel zwischen diesen Muskelzellen vorbuchten. Die Pericyten besitzen einen gewissen Tonus, unterliegen nervösen und anscheinend auch hormonalen und anderen Einflüssen. Die nervöse Innervation der Capillaren erfolgt durch den Sympathicus, und zwar führt seine Reizung zu Kontraktion, seine Lähmung oder Durchschneidung zu Erweiterung der Capillaren. Außerdem soll bei Reizung der hinteren Wurzeln (etwa bei Herpes zoster) eine spezifisch gefäßerweiternde Substanz im Gewebe oder in den Gefäßwänden freiwerden. Neben den segmentären Spinalzentren in der grauen Substanz des Rückenmarks und dem Vasomotorenzentrum in der Medulla besteht eine oberste Abstimmung der Gefäßinnervation im Zwischenhirn.

Die normale Capillarwand ist unpassierbar für Erythrocyten. In Capillaren, in denen Stase eingetreten ist, kann sich die Capillarwand an einer oder an mehreren Stellen vorbuchten, und plötzlich liegen die Erythrocyten, die in diesen varikösen Erweiterungen enthalten waren, außerhalb der Gefäße. Interessant ist, daß deren Unverletztheit stets sehr rasch wieder hergestellt ist. Die Diapedese erfolgt jedenfalls um so leichter, je weiter die Capillaren sind und je nachgiebiger ihre Wand ist. Die Capillaren können schon durch einen minimalen Druck eröffnet werden, wenn ihre Muskeln schlaff sind. Danach ist es ohne weiteres verständlich, daß unter diesen Umständen auch geringe Stauung bzw. geringer Sog schon zu Blutaustritten

führen können. Beim Saugglockenversuch dürfte ja beides wirksam sein. Denn einmal wird ja die Hautpartie, auf welche die Glocke aufgesetzt ist, stark angesogen, andererseits wird dadurch aber der Rand der Glocke mehr oder weniger tief in die Haut gedrückt. Dies führt sicher zu einer venösen Stase in dem Hautgebiet unter der Glocke, was aus dessen livider Verfärbung ohne weiteres hervorgeht. Daß in Fällen von verringerter Capillarresistenz eine primäre Erweiterung und Schlaffheit der Capillaren zugrunde liegt, wäre natürlich erst zu beweisen. Und wahrscheinlich wird ja auch eine Herabsetzung der Capillarresistenz nicht nur auf diesem Wege zustande kommen. Jedenfalls sprechen aber die durch die Capillaroskopie gesammelten Erfahrungen durchaus dafür, daß für manche Fälle dieser Zusammenhang gilt. Wir nennen nur den Scharlach, die Nephritis, schließlich die große Gruppe der Vasoneurotiker. In diesen Fällen finden sich nach den Untersuchungen von *Otfried Müller* und seiner Schule capillaroskopisch die erwähnten Eigentümlichkeiten des capillaren Verhaltens, und andererseits nach vorliegenden klinischen Erfahrungen sowie nach unseren Untersuchungen eine herabgesetzte Capillarresistenz.

Untersuchungen an abwegigen und kranken Kindern.

Vasoneurose.

Wie schon oben erwähnt, sind in unserem Material ja auch Kinder mit konstitutionellen Abwegigkeiten enthalten. Es zeigte sich nun, daß die rund 20 Kinder mit Brustwerten zwischen 30 und 70 mm Hg fast ausschließlich in diese Gruppe gehörten und zwar waren es in der Hauptsache Neuropathen verschiedenster Art, Kinder mit Neigung zu Urticaria, zu Schleimhautkatarrhen oder Ekzemen. Nach unseren bisherigen Feststellungen (die aber selbstverständlich noch durchaus der Erweiterung bedürfen) gehören also im übrigen gesunde Kinder mit Brustwerten unter 70 mm Hg fast stets zur Gruppe der exsudativen Diathese *(Czerny)*, wenn man diese mit *Freudenberg* als Oberbegriff nimmt für die Neigung zu allergischen, lymphatischen oder neuropathischen (meist vegetativ nervösen) Krankheitserscheinungen. Allerdings ist es keineswegs so, daß solche Kinder nun immer eine verringerte Capillarresistenz zeigen, wenn auch unser Eindruck dahin geht, daß diese wenigstens bei den Neuropathen fast stets besteht. Aber darüber können, wie gesagt, nur umfangreiche Untersuchungen ein sicheres Urteil erlauben. Interessanterweise zeigten übrigens auch einige schwachsinnige Kinder, welche aber nicht klinisch untersucht werden konnten, stärker herabgesetzte Capillarresistenz. Ob auch hier Koinzidenz mit Neuropathie im Sinne vegetativ nervöser Labilität vorlag, mußte deshalb unentschieden bleiben.

Capillaroskopisch zeigen Vasoneurotiker, wie es ja so viele Neuropathen sind, ein ganz anderes Bild wie normale Menschen. Diese Veränderung manifestiert sich vor allem an der Haut der Infraclaviculargrube, also an der Stelle, an der wir auch mit der Saugglocke prüften, und zwar finden sich mehr papilläre und subpapilläre Capillaren, besonders die letzteren stark gefüllt. Die Ursache dafür ist nicht eine andere Gefäßzahl und -anordnung wie beim Normalen, sondern eine stärkere und vollzähligere Füllung der vorhandenen Gefäße. Der Vasoneurotiker setzt also an gewissen Stellen den ganzen Apparat, welcher dem Normalen für gesteigerte Ansprüche zu beliebiger regulatorischer Verfügung freibleibt, bereits

in der Ruhe voll ein. Daher neigt er rascher zu Ermüdung und versagt stärkeren Ansprüchen gegenüber. Eine gewisse praktische Bedeutung des Befundes der Überfülle im Capillarsystem, besonders an der oberen Brusthaut, liegt darin, daß man daran eventuell schon in der Latenzzeit die Vasoneurotiker erkennen kann. Man kann beim Vasoneurotiker verschiedene Zustände seiner Capillaren antreffen. Die Störung kann im Augenblick latent sein, man kann Spasmen oder Atonien sehen oder (sehr häufig) beides gleichzeitig. Durch die Spasmen entsteht eine ganz wechselnde und unausgeglichene Strömung in den Capillaren, oft nebeneinander rasche Strömungen, normale Strömungen, Stase. An den Stellen starker Gefäßfüllung besteht eine abnorme Wanddurchlässigkeit. Deshalb tritt bei zahlreichen leichten und schweren Formen von Vasoneurose spontan oder nach geringen mechanischen Insulten Blut aus („Neuropathenflecken").

Soweit man bei „Neuropathen" Abweichungen im Capillarsystem annehmen kann, wie sie hier nach *Otfried Müller* geschildert sind, würden sie also eine verminderte Capillarresistenz ohne weiteres erklären.

Nephritis.

Tabelle 6.

Name	Alter Jahre	R. L.	Brust	Arm	Diagnose	Blutdruck	Harnbefund
B. K.	4	+	67	160	Herdnephritis	95/65	Erythrocyten ++
A. J.	9	+	50	110	„	80/60	Ø
K. K.	11	+	50	130	„	85/60	+
E. H.	12	+	24	150	Glomerulonephritis	115/80	++
A. K.	8	+	80	130	„	112/85	+
E. B.	12	+	45	160	„	120/80	++

Noch mehr als bei Vasoneurose, sind bei Nephritis Brust- und Armwerte erniedrigt, wie Tabelle 6 zeigt. Besonders sei darauf hingewiesen, daß im Gegensatz zur Vasoneurose, bei der zu erniedrigten Brustwerten Armwerte bis über 400 mm Hg gehören *können*, bei Nephritis die Armwerte stets stark erniedrigt sind, was mit der Vorstellung einer diffusen Gefäßschädigung gut in Einklang steht. Beziehungen zum Blutdruck bestehen nicht (wie denn 2 Fälle von fortgeschrittener Schrumpfniere keine herabgesetzte Capillarresistenz zeigten). Dies erscheint bemerkenswert, da sich die capillaroskopischen Beobachtungen von *Weiß* nur auf Fälle von Glomerulonephritis beziehen. Er sah hierbei folgende Bilder: Die Capillarschlingen sind erweitert und verlängert, stehen häufig unter Angiospasmen, der Blutstrom ist verlangsamt und körnig. Die abnorm durchbluteten Gefäße zeigen eine krankhaft erhöhte Durchlässigkeit. Nach *Weiß* geben diese Beobachtungen der Annahme, daß die Glomerulo-Nephritis nur das hervorstechendste Zeichen einer allgemeinen Capillarstörung sei, neue Stützen. Daß aber auch bei den ohne Blutdrucksteigerung einhergehenden akuten Herdnephritiden, wie wir sie im Kindesalter relativ häufig finden, gleichfalls eine Alteration der „Vorniere" und vielleicht gerade auch der Capillaren vorliegt, zeigen ja die, wenn auch

nur flüchtigen Ödeme, welche diese Form der Nierenerkrankung häufig einleiten. Und auch die Erythrocyturie brauchte ja nicht nur eine Folgeerscheinung des lokalen Entzündungsprozesses in der Niere zu sein, sondern könnte auf eine allgemeinere Capillarschädigung hinweisen. Immerhin fordern also unsere wenigen Fälle dazu auf, einem etwaigen Zusammenhang zwischen sogenannter Herdnephritis und Herabsetzung der Capillarresistenz nachzugehen, weil dies einen tieferen Einblick in die Pathogenese dieser Affektion bringen könnte. Klinisch könnte man daran denken, beim Abklingen von Anginen das etwaige Auftreten einer Herdnephritis durch Prüfung der Capillarresistenz mit Saugglocke gewissermaßen vorauszusehen und eventuell durch geeignete Maßnahmen (Zuckertag) zu koupieren.

Tuberkulose.

Weiterhin fand sich bei aktiver Lungentuberkulose eine verminderte Capillarresistenz bei allen 3 Untersuchungsarten (Tabelle 7). Die Kinder hatten sämtlich einen positiven R. L., Brustwerte meist unter 60, immer unter 100 mm Hg, und auch die Armwerte waren immer deutlich herabgesetzt, lagen meist unter 130, immer 240 mm Hg. Dabei handelte es sich durchweg um Kinder mit normaler oder höchstens subfebriler Temperatur, also um solche Patienten, die ihre Affektion unter häuslichen Verhältnissen bekanntermaßen häufig unerkannt und ambulant durchmachen. Die Frage nach der Ursache der verringerten Capillarresistenz ist nicht ohne weiteres zu beantworten, fordert aber gerade deswegen zu weiteren Untersuchungen auf.

Tabelle 7. Fälle von aktiver intrathorakaler Tuberkulose.
(Sekundäre pulmonale und glanduläre Erkrankungsformen.)

Name	Alter Jahre	R. L.	Brust	Arm
H. H.	2	+	70	70
E. K.	3	+	70	120
K. S.	5	+	30	150
F. L.	5	+	50	200
A. G.	6	+	50	120
E. S.	7	+	50	120
H. S.	7	+	30	80
K. B.	7	+	80	140
M. M.	8	+	70	80
H. T.	8	+	70	80
C. L.	10	+	90	200
W. D.	12	+	30	90
H. S.	12	+	70	240

Nur tuberkuloseinfizierte, aber nicht tuberkulosekranke Kinder zeigten jedenfalls keine durchgehende Verringerung ihrer Capillarresistenz. Möglicherweise haben wir es bei dem Verhalten der Tuberkulosekranken mit dem Einfluß einer Tuberkulinisierung auf das Capillarsystem zu tun. Eine umfangreiche Nachprüfung unserer an wenigen Fällen erhobenen Feststellungen ist sehr erwünscht.

Hämorrhagische Diathese.

Praktisch am wichtigsten ist die Untersuchung der Capillarresistenz bei den hämorrhagischen Diathesen. Man hat bis vor kurzem allzusehr

zwischen vasogenen Formen und solchen, die auf Störungen des Gerinnungssystems oder Plättchenmangel beruhen, unterschieden. Bei Hämophilie spricht die klinische Erfahrung durchaus dafür, daß ein vasogener Faktor bei der eigentümlichen klinischen Periodizität der Blutungsneigungen mitwirkt (vgl. von *Domarus*). Und für die thrombopenische Purpura hat *H. Brühl* aus der Marburger Kinderklinik kürzlich gezeigt, daß auch hier für die Pathogenese der Blutungen der Zustand des Capillarsystems in erster Linie maßgebend ist. Die Plättchenzahl ist zwar ein wichtiges Symptom für die Diagnose als solche, sie zeigt aber weder zur Blutungszeit nach *Duke* (welche von der Kontraktilität der Capillaren abhängt), noch zur Neigung zu Spontanblutungen irgendwelche Beziehungen. Wesentlich für die Spontanblutungen bei *Werlhof* ist vielmehr nur eine Permeabilitätserniedrigung der Capillarwände. Hierfür spricht 1. das im akuten Schub neben den typischen *Werlhof*-Flecken auch ohne jedes Trauma zu beobachtende Auftreten spontaner Blutungen von petechialem Charakter, wie sie für die vasogene Purpuraform (den Schönlein-Henoch) charakteristisch sind; 2. die erhöhte vitale Färbbarkeit der Haut durch therapeutisch intravenös injiziertes Kongorot, wie sie z. B. in Fällen von Hämoptoe usw. lange nicht in diesem Ausmaße beobachtet wird; 3. die auffallende Koinzidenz zwischen Blutungsneigung und Absinken der mit der Saugglocke geprüften Capillarresistenz.

In weiterer Fortführung der Untersuchungen von *Brühl* bringen wir nachfolgende Angaben über einen Fall von *Werlhof*, der fortlaufend geprüft wurde:

W. H. (Knabe), $2^3/_4$ Jahre alt. Die ersten Zeichen hämorrhagischer Diathese wurden bei ihm am 1. 5. 33 von den Angehörigen beobachtet. Am 6. 5. erfolgte Klinikaufnahme. Daß ein essentieller Werlhof vorlag, zeigte schon die Familien-Anamnese: Eine Schwester mit 1 Jahr an Werlhof gestorben, ein älterer Bruder bei der Klinik als Werlhofpatient bekannt. Der Knabe zeigte bei der Aufnahme neben zahlreichen Petechien und kleineren Blutflecken auf der Mundschleimhaut reichlich ältere und frische größere und tiefer gelegene Hauthämatome, wie sie für Werlhof charakteristisch sind. Keine Anämie. Blutbild o. B. bis auf Thrombopenie.

Verlauf: 6. 5. zahlreiche Ekchymosen und Petechien, Thrombocyten 30 000, Saugglocke Brust 35, Arm 60, R. L. +; 12. 5. inzwischen keine neuen Blutungen aufgetreten, Plättchen noch 40 000, Saugglockenwerte angestiegen auf 50 mm Hg; 21. 5. inzwischen keine neuen Blutungen aufgetreten, Plättchen angestiegen auf 150 000, Saugglockenwerte auf 90 bzw. 120 mm Hg; ab 29. 5. treten schubweise wieder neue Petechien und typische größere Sugillationen auf bei Plättchenzahl von 150 000. Dagegen sind die Saugglockenwerte wieder auf 50, bzw. 90 mm Hg auf Brust und Arm abgesunken, Plättchenzahl und Saugglockenwerte werden wiederholt geprüft und zeigen immer die angegebene Höhe, es blutet weiter; 26.—27. 6. heftiges Nasenbluten, Plättchen 134 000, Saugglockenwert auf der Brust weiter 50 mm Hg, 15 ccm 1%iges Kongorot intravenös; in den nächsten Tagen keine Schleimhautblutungen, keine größeren Hautblutungen. 8. 7. Wieder größere Sugillationen, Bluten aus den Ohren und Nasenbluten, Plättchen 105 000, Saugglockenwerte weiter niedrig, 50 mm Hg, Bluttransfusion von 80 ccm, 5 ccm 1%iges

Kongorot intravenös. Vom 15. 7. bis 9. 8. 3 Röntgenbestrahlungen der Milz von je 135 r. Es treten immer wieder frische Blutungen auf, aber weniger stark als vorher. 29. 8. Nasenbluten. 6. 9. von Zeit zu Zeit immer wieder einige frische Werlhofflecken und Petechien, dabei Plättchenzahl wieder hoch: 140 000. Saugglockenwerte ganz leicht angestiegen auf Brust 70 mm Hg, Arm 105. Keine Anämie.

Auch bei diesem Kinde geht also Auftreten und Verschwinden der Blutungsneigung parallel mit einem Absinken bzw. Ansteigen der Saugglockenwerte, während eindeutige Beziehungen zur Plättchenzahl fehlen. Inzwischen kam noch ein *weiterer Werlhoffall* kurz nach einem akuten Schub bei uns zur Beobachtung. Bei normaler Plättchenzahl und Retraktion wies er als einziges Symptom noch eine erheblich erniedrigte Capillarresistenz bei der Saugglockenprüfung auf, und zwar eine besonders niedrige auf dem Arm.

Zusammenfassung.

An über 150 Kindern vom I. Trimenon bis zum 13. Lebensjahr wurde die Capillarresistenz systematisch geprüft, und zwar in jedem Falle gleichzeitig nach R. L. sowie mittels Saugglocke (nach *Hecht*), und zwar sowohl auf der Brust (Infraclaviculargrube) als auch auf dem Unterarm. Die Auswertung der Saugglockenprüfung erfolgte in der Weise, daß jedesmal der Unterdruck, bei dem gerade noch Hautblutungen auftraten, ermittelt wurde. Aus technischen Gründen ist die Prüfung auf der Brust vorzuziehen und genügt im allgemeinen.

Der positive R. L. erreicht nach dem I. Trimenon auch bei gesunden Kindern sehr bald eine Häufigkeit von über 60%. Nach dem ersten Lebensjahr wird ein gesetzmäßiger Zusammenhang mit gleichzeitiger Erniedrigung der Saugglockenwerte vermißt. Da außerdem der R. L. sogar bei sicher vasogen bedingter hämorrhagischer Diathese negativ ausfallen kann, sollte er aus der klinischen Diagnostik verschwinden!

Durchschnittswerte und Variationsbreite der Saugglockenwerte in einzelnen Abschnitten der Wachstumsperiode werden mitgeteilt. Danach wird bei Prüfung auf der Brust ein ständiger allmählicher Abfall der Capillarresistenz beobachtet: Durchschnittlich von 380 mm Hg im I. Trimenon auf 100 mm Hg Unterdruck im Schulalter (dieser Wert gilt auch für das Erwachsenenalter nach *Mengler*). Die Durchschnittswerte für den Arm sind dagegen etwa alterskonstant und liegen um 300 mm Hg Unterdruck. Im Einzelfall werden außer gleichsinnigen auch gegensinnige Kombinationen zwischen unter- bzw. überdurchschnittlichen Arm- und Brustwerten beobachtet. In Fällen *krankhafter* Herabsetzung der Capillarresistenz scheinen jedoch immer Brust- *und* Armwerte erniedrigt zu sein.

Neben den systematischen Untersuchungen an gesunden Kindern wurden solche auch an einer kleineren Anzahl abwegiger sowie kranker Kinder vorgenommen. Danach scheint die Capillarresistenz auf der

Brust sehr häufig stärker herabgesetzt bei Imbezillen, Kindern mit exsudativer Diathese (mit Neigung zu Katarrhen, Ekzemen und anderen Störungen mit möglicherweise allergischer Komponente), sowie besonders bei Neuropathen. Herabsetzung der Capillarresistenz auf Brust und Arm zeigten ferner regelmäßig Fälle mit sekundären tuberkulösen intrathorakalen Krankheitsprozessen, noch stärkere Herabsetzungen einige untersuchte Nephritiden (auch Fälle von Herdnephritis ohne Blutdruckerhöhung!).

Diese an abwegigen oder kranken Kindern gemachten Beobachtungen werden unter dem Vorbehalt ihrer kleinen Zahl vorläufig mitgeteilt mit der Aufforderung zur weiteren Untersuchung. An einem Fall von essentiellem Werlhof schließlich wurde die von *Brühl* hierbei in letzter Zeit gefundene Koinzidenz von Herabsetzung der Capillarresistenz und Neigung zu Spontanblutungen (unabhängig von der Plättchenzahl) erneut bestätigt.

Literaturverzeichnis.

Bayer: Jb. Kinderheilk. **128**, 311 (1930). — *Beintker:* Z. Kinderheilk. **37**, 225 (1924). — *Benninghof:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6 I. 1930. — *Bernfeld:* Mschr. Kinderheilk. **51**, 1 (1931). — *Brock:* Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 1. Berlin 1932. — *Brühl:* Z. Kinderheilk. **54**, 151 (1933). — *Domarus, von:* Klin. Wschr. **1931 I**, 446. — *Freudenberg:* Lehrbuch der Kinderheilkunde (Diathesen). 1933. — *Krogh:* Anatomie und Physiologie der Capillaren. 2. Aufl., Berlin 1929. — *Hecht:* Jb. Kinderheilk. **65** (Erg.-H.), 113 (1904). — *Hoffmann:* Jb. Kinderheilk. **98**, 39 (1922). — *Käckel:* Med. Klin. **1921 I**, Nr 2. — *Kleinschmidt:* Virchows Arch. **246**, 131 (1927). — *Klinger:* Arch. klin. Med. **130**, 127 (1919). — *Mengler:* Klin. Wschr. **1930 II**, 1301. — *Müller, Ottfried:* Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche, 1922. — *Stephan:* Berl. klin. Wschr. **1921 I**, Nr 14; **1920 II**, Nr 19. — *Strauch:* Münch. med. Wschr. **1911 II**, Nr 33.

Marburg a. Lahn, Am Weinberg 10.

Kinderekzem und äußere Hautreize.

Von

Toni Becker, S. Bornstein, H. Finkelstein.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Februar 1934.)

Es ist oftmals beklagt worden, daß viele Untersuchungen über das Ekzem des Kindesalters, gleichviel welches Teilgebiet sie betreffen, deswegen an Wert verlieren, weil nicht berücksichtigt wurde, daß die große Gruppe der in Klinik und Praxis kurzweg als „Ekzem" bezeichneten Dermatosen keine Einheit darstellt; vielmehr enthält sie neben dem „wahren" Ekzem noch andere äußerlich ekzemähnliche, aber dem Wesen nach verschiedene Hautkrankheiten, unter denen namentlich die Seborrhoide (Dermatitis seborrhoides *Moro*) bedeutsam sind.

Deswegen ist es erforderlich, anzugeben, auf welche Art von „Ekzemkindern" sich unsere Mitteilung bezieht. Es handelt sich um Säuglinge nicht unter 6 Monate alt, um Kleinkinder, zu einem geringen Teil um größere, alle mit chronischen oder chronisch-rezidivierenden, mehr oder weniger juckenden und nässenden, diätetisch schwer beeinflußbaren Hautveränderungen. Immer wurde angestrebt, die Diagnose durch die Eiklarprobe und den Nachweis der primären Papeln, Bläschen oder Erosionen, des „Status punctosus" zu sichern, auf den in Anschluß an *Kreibich-Moro* [1] so großen Wert legt. Freilich gelang das nicht immer. Denn unter unseren Kranken befanden sich außer solchen mit ekzematisierter Dermatitis seborrhoides der *Moro*schen Nomenklatur verhältnismäßig viele mit flächenhaft squamösen Erscheinungen, die dem *Moro*schen Ekzem bei seborrhoischer Reaktionslage oder Eczema seborrhoicorum zuzuteilen waren, wie denn überhaupt das reine, von einer squamösen Komponente völlig freie Ekzem keineswegs allzu häufig war.

Ekzem ist der Ausdruck einer besonderen Art der kongestiv-exsudativen Reaktion der Hautgefäße und stets „das Resultat aus äußerer Schädlichkeit und innerer Disposition" *(Kreibich)*. Bei normaler Haut bedarf es zur Hervorrufung der Reaktion starker Reize, je größer die innere Disposition ist, desto schwächere Reize sind wirksam, bis schließlich ein Zustand erreicht ist, in dem selbst die zum „physiologischen Milieu" gehörigen Einwirkungen Reizcharakter annehmen.

Das Kinderekzem ist unverkennbar ein vorwiegend endogenes Leiden, die innere Disposition in Gestalt einer vasomotorischen Überempfindlichkeit muß, wenn die obige Vorstellung über die Genese der Ekzemmorphe

[1] Hier und später wird Bezug genommen auf *Kreibich:* Ekzem und Dermatitiden. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 6, 1. 1927 und *Moro:* Ekzem und Dermatitis seborrhoides. 1932.

richtig ist, bei ihm hochgradig sein. Unsere Untersuchungen galten dementsprechend zunächst der Frage: *Ist eine solche primäre vasomotorische Überempfindlichkeit bei konstitutionell ekzematischen Kindern klinisch demonstrierbar, und zwar als eine so beständige Eigenschaft der Haut, daß der spezifische Zusammenhang zwischen ihr und dem Ekzem gesichert erscheint?*

Ekzem und chemische Reize.

Auch das Kinderekzem ist verschiedentlich mit der Methode der chemischen Hautreize nach *Jadassohn* und *Bloch* studiert worden, obschon von vornherein zu sagen war, daß mit ihr gerade hier, wo eine Berührung mit entsprechenden Stoffen nur ganz ausnahmsweise stattthat [1] und die innere Komponente derart vorwiegt, das Wesen des Leidens nicht erfaßt werden könne. Wenn wir hier dennoch auf die Erfahrungen mit diesen Tests eingehen, so nur deshalb, weil immerhin die Möglichkeit denkbar war, auf diesem Wege etwas über die Frage der unspezifischen Übererregbarkeit zu ermitteln.

Die Zusammenstellung fremder [2] und einer kleinen Zahl eigener Befunde führt zu folgendem Ergebnis:

Eine erhöhte Entzündungsbereitschaft chemischen Reizen gegenüber besteht bei 63—97% der konstitutionell ekzematischen Kinder, aber sie ist *nicht spezifisch* für das Ekzem, denn sie findet sich auch bei 31—72% Hautgesunder [3].

Sie ist auch *nicht spezifisch für die (ekzemfreien) Exsudativen,* obzwar sie bei 72% von ihnen feststellbar ist. Denn sie findet sich auch bei 36% der Kinder, die keinerlei Erscheinungen der Diathese darbieten. Spezifisch würde sie nur dann sein, wenn man diese isolierte erhöhte Reaktionsbereitschaft bereits im Sinne einer monosymptomatischen Form für die Diathese in Anspruch nehmen wollte. Jedenfalls ist für den positiven Ausfall der Hautproben nicht die Veranlagung zum konstitutionellen Ekzem Voraussetzung, sondern nur eine einer gewissen Klasse von Kindern eigene stärkere vasomotorische Erregbarkeit der Haut. Eine solche Haut haben viele Kinder, ohne jemals Erscheinungen des konstitutionellen Ekzems zu zeigen und umgekehrt gibt es eine nicht ganz kleine Zahl von Ekzematikern, deren Haut anderer Art ist. Testempfindlichkeit und Veranlagung zum konstitutionellem Ekzem sind sonach zwei ver-

---

[1] Das gilt auch für die Nahrungsmittelallergene, die von außen nur im Experiment, nicht aber unter natürlichen Verhältnissen an die Haut herangeführt und deshalb hier, wo von der Bedeutung *äußerer* Reize die Rede ist, nicht behandelt werden. Für unsere Stellungsnahme gegenüber der hämatogenen Sensibilisierung der Haut durch Trophoallergene soll damit nichts präjudiziert sein.

[2] *Tachau:* Z. Kinderheilk. **38** (1924). — *Adelberger:* Z. Kinderheilk. **43** (1927). — *Mauthner:* Z. Kinderheilk. **8** (1913).

[3] Die stark testrefraktären Kinder des ersten Halbjahrs sind nicht berücksichtigt.

schiedene Dinge; und wenn jene beim Ekzematiker so häufig festgestellt werden kann, so beruht das vermutlich nur darauf, daß zwischen beiden eine gewisse Wesensverwandtschaft besteht. Möglich auch, daß beim konstitutionellen Ekzem dazu noch eine sekundäre Sensibilisierung im Sinne *Blochs* eine Rolle spielt.

Vielleicht kommen hier — ebenfalls sekundär — auch besondere Permeabilitätsverhältnisse in Betracht. Darauf deuten Erfahrungen über *Hautproben mit Verdauungsfermenten.* Auf frisches Pankreas und auf Pankreaspulverbrei reagierten alle Ekzemkinder mit Dermatitis eczematosa. Takkadiastase war selten, Pepsin nur ganz ausnahmsweise wirksam. Bei Hautgesunden bisher immer negativer Ausfall, positiver dagegen bei Psoriasis, Psoriasoiden, gelegentlich auch bei Impetigo contagiosa. Die Probe ist sonach für Ekzem nicht spezifisch.

Sicherlich hat die Methode der Testung mit körperfremden Substanzen bei einer großen Gruppe von Ekzemen (Eczema arteficiale, Dermatitis eczematosa) das Verständnis sehr gefördert und auch manche Fälle im Kindesalter werden durch sie geklärt werden können. Aber für das konstitutionelle Ekzem ist der Gewinn gering. Die erhöhte Entzündungsbereitschaft, die hier besteht, und die Reize, durch die sie offenkundig wird, müssen anderer Art sein, wie die bei der artefiziellen Form bedeutsamen.

Verschiedenheit und gleichzeitige Verwandtschaft cutaner Überempfindlichkeit und konstitutionell ekzematöser Veranlagung zeigen sich besonders klar in Fällen, wo beide nebeneinander bestehen. 3 Beispiele:

Zwillingspaar ♂ und ♀, beide mit starker ekzematöser Reaktion auf Leukoplast (Nabelverband), ♂ mit $^3/_4$ Jahr lang dauerndem Milchschorf, ♀ hautgesund. Milchschorf verschwindet, Pflasterüberempfindlichkeit bleibt.

$1^1/_2$jähriger ♂ mit schwerem universellem schuppendem und krustenbildendem Ekzem. Überempfindlichkeit gegen Präcipitatsalbe in Form diffusen scharlachartigen Exanthems.

6jähriger ♂. Als Säugling juckendes und nässendes Wangenekzem, das durch Salbenbehandlung stark verschlimmert wurde. Als Ursache wurde Überempfindlichkeit gegen Vaselin erkannt, während Lanolin vertragen wird. Jetzt 2jähriger Bruder mit Neurodermitis circumscripta. Vater bekommt öfters „Ohrmuschelentzündung" durch Radiohörer. Mutter neigt zu Urticaria.

Ekzem, Dermographismus und Histaminempfindlichkeit.

Mehr als von den „körperfremden" Reizen war nach Lage der Dinge von den Einwirkungen zu erwarten, die den physiologischen Haut- bzw. Gefäßreizen nahestehen. Hierher gehört der *Dermographismus,* dessen Art und Stärke ja von dem Grade der Empfindlichkeit gegen die durch das Gewebstrauma freiwerdende histaminähnliche Substanz *(Th. Lewis)* abhängt, oder von der individuell größeren oder geringeren Menge dieser Substanz, die ein gleichstarkes Trauma frei macht. Aber die Erwartung erfüllte sich nicht. Die Vasomotorenprobe nach *Moro* (Pirquetbohrung) und der Spatelstrich ergaben zwar bei Ekzemen mehr stärkere Reaktionen als bei Hautgesunden, aber auch bei diesen war die Zahl der Hochempfindlichen nicht unbeträchtlich, wie das vor Jahren schon *Mauthner* [1]

[1] *Mauthner:* l. c.

festgestellt hat. Das Verhältnis beider Gruppen war etwa das gleiche, wie das bei den chemischen Tests ermittelte, und so waren auch die gleichen negativen Schlüsse zu ziehen. Dasselbe gilt für die Versuche mit *Histamin* und histaminartig wirkenden *Hautschuppenextrakten* eigener und fremder (Sächsische Serumwerke) Herstellung. Weder in der Stärke und Dauer der Reaktion auf gleiche Dosen, noch in bezug auf die Empfindlichkeitsgrenze fallenden Konzentrationen gegenüber war eine Sonderstellung der Ekzematiker erkennbar.

Ekzem und Bakterienvaccins.

Intracutantests mit verschiedenen, aus den Ekzemherden gewonnenen Kokken- und Bakterienvaccins unterschieden sich in der Reizwirkung ebensowenig von der bei Hautgesunden, wie solche Tests mit Mikroben anderer Herkunft. Kleine schuppende Herde an der Injektionsstelle, die sich bei 2 Kindern mit ekzematisierter Dermatitis seborrhoides bildeten, besagen nichts, denn sie gehören nicht zum Ekzem, sondern zur Dermatitis seborrhoides, die auf vielerlei Reize so reagiert. Der einzige Fall von allerdings schwerster Überempfindlichkeit gegen Staphylokokkenvaccin, den wir selbst gesehen haben, ist der von *Mauthner* mitgeteilte, ein Kind mit universeller, trockener, hochgradig juckender Neurodermitis betreffend, dessen Haut die auf diesem Boden seltene Komplikation einer eitrigen Vesiculosis darbot.

Ekzem und Maceration.

Maceration spielt beim reinen Ekzem — im Unterschied zu den reinen und den sekundär ekzematisierten psoriasiformen Seborrheiden — *Moros* Dermatitis seborrhoides — keine Rolle. Das Fehlen intertriginöser Veränderungen irgend beachtlichen Grades ist geradezu differentialdiagnostisch verwertbar. In Einklang damit hatte *Adelsberger* bei ihren macerierenden Hauttests (Stuhl, Urin, Wasser, Billroth) bei Kindern im Hauptekzemalter vom 7. Monat ab niemals intertriginöse Reaktionen zu verzeichnen.

Ekzem, Kratzen und Scheuern.

Kratzen ist von erheblicher Bedeutung für den Zustand der Haut beim Ekzematiker. Akut gibt es Anlaß zum Aufschießen von Papeln oder Bläschen oder auch zum flächenhaften Nässen, ständig wiederholt führt es zu derberer Infiltration und Lichenifikation. Aber für die Frage einer primären vasomotorischen Übererregbarkeit als Grundlage der Ekzemdisposition folgert aus diesen Reaktionen trotz ihrer Stärke nichts. Denn die Haut, die juckt, ist ja bereits krank und der Kratzeffekt ist nur etwas Sekundäres. Gleiches gilt vom *Scheuern*, wenn es durch Jucken angeregt ist, wobei es sich vom Kratzen nur durch die mehr flächenhafte Art des Reizes unterscheidet.

Mehr Bedeutung dagegen haben die experimentellen Untersuchungen über Scheuerwirkung auf gesunden Hautstellen Ekzemkranker. Ältere

Angaben lauten da verneinend oder wenigstens unentschieden *(Török, Róna)*. Dem entgegen spricht *Kreibich* dem Scheuern, namentlich dem wiederholten Scheuern, eine sehr große Bedeutung in der Ekzemgenese zu als einem Reiz, der auf disponierter Haut punktförmige Papeln und Bläschen hervorruft.

Wie schon *Moro* sagt, ist es schwer, die Wirkung des künstlichen Scheuerreizes beim Kinde nachzuprüfen, da dessen zarte Haut zu verletzlich ist. Aber es bedarf kaum des Experiments, um bei ihm den Zusammenhang zwischen Ekzem und Scheuerung darzutun, weil er

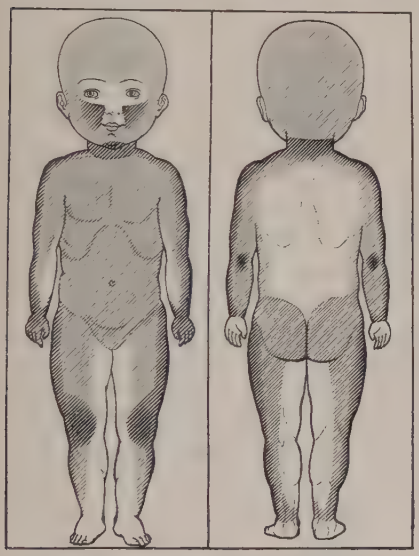


Abb. 1a. Lokalisation bei schwerstem universellem Ekzem (schematisch).

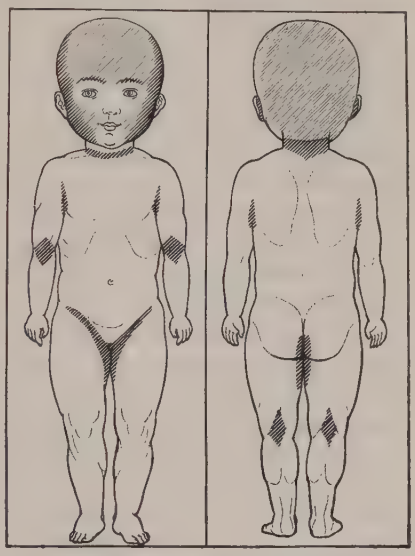


Abb. 1b. Lokalisation bei Dermatitis seborrhoides (schematisch)[1].

bereits aus der klinischen Beobachtung zu erschließen ist. Und zwar der Zusammenhang mit einer besonderen Art des Scheuerns, die wir im Unterschied von dem dem Kratzen verwandten „Druckscheuern" als „*Gleitscheuern*" bezeichnen möchten, nämlich mit dem leichten, nicht ins Bewußtsein tretenden, dafür aber unablässigen Reiben, wie es bei jeder Bewegung die Wäsche, die Kleidung, die Decke, die Unterlage ausüben. Diese Art „insensibler" Dauerreizung ist unserer Meinung nach eine wesentliche Voraussetzung für die allmähliche Entwicklung ekzematöser Hautveränderungen an Stamm und Gliedern. Denn nur sie macht die typischen Lokalisationen des Ekzems verständlich, die eindeutig dadurch bestimmt sind, in welchem Grade die einzelnen Bezirke der Reibung ausgesetzt sind: Bevorzugte Streck- und Außenseiten, nicht oder wenig ergriffene Beuge- und Innenseiten, stärkste Beteiligung beweglicher

[1] Zustand bei Kindern jenseits des ersten Halbjahrs. Vorher ist das Typische wegen universeller Ausdehnung der Dermatose oft verwischt.

Vorsprünge wie Schultern, Ellbogen, Knie, und gleichermaßen solcher Stellen, an denen Kleidungsstücke enger anliegen oder enden, oder wo Bänder angezogen und geknüpft sind, wie Hals, Nacken, Handgelenke (Abb. 1a). Sehr belehrend ist der Gegensatz zur Lokalisation der Dermatitis seborrhoides, bei der offenbar nicht die Gleitscheuerung, sondern die Maceration und traumatische Abhebung der gelockerten Epidermis im Spiele ist (Abb. 1b).

Nur scheinbar in Widerspruch hiermit steht der auffällige, aber nicht seltene Befund einer vom Kreuz bis zur Spina scapulae freien Rückenhaut bei im übrigen allgemeiner Erkrankung. Immer ist für ihn Voraussetzung, daß das betreffende Kind noch nicht sitzen und seine Körperlage nicht selbständig wechseln kann und somit dauernd auf dem Rücken liegt; andernfalls wird auch dieser nicht verschont. Die Erklärung ist einfach: Bei ruhiger Rückenlage wird die Rückenhaut durch die Schwere des Rumpfes ständig gegen die Unterlage gepreßt und auf diese Weise dauernd anämisiert. Nur diese Druckanämie kann es sein, die den Schutz vor dem Übergreifen des Ekzems auch auf diesen Bezirk verleiht.

Der *Zusammenhang zwischen Ekzem und Blutfülle* läßt sich auch experimentell bestätigen. Unter straff angelegten Zinkleimverbänden an geeigneten Stellen (Stirn, Unterarme, Unterschenkel) waren nach 3 bis 5 Tagen die Ekzemstellen nahezu verschwunden oder wenigstens deutlich zurückgegangen, um wenige Tage nach Abnahme des Verbandes in alter Stärke wiederzukehren. Diese Beobachtungen treffen sich mit den bekannten klinischen Erfahrungen über das Verschwinden des Ekzems während interkurrenter Erkrankungen, die den Blut- und Lymphgehalt der Haut vermindern, wie starke Diarrhöen das machen, oder durch Anschoppung in anderen Organen den für die Haut verfügbaren Anteil herabsetzen, wie es für die Pneumonien zutrifft.

Wenn die Anämisierung das Ekzem mildert oder verhindert, so muß umgekehrt die Hyperämie Vorbedingung seines Entstehens sein. Es ist der Dauerreiz der Gleitscheuerung, der sie hervorruft und mit ihr das Ekzem. Für eine normale Haut ist dieser Reiz zu unterschwellig, um eine beachtliche Gefäßreaktion auszulösen. Wenn beim Ekzematiker das Gegenteil zutrifft, so ist das der Beweis für das Bestehen eines abnormen Erregungszustandes der Hautcapillaren, den zu führen die vordem besprochenen Prüfungsarten nicht geeignet waren.

Wir sprechen mit Absicht von einem „Erregungszustand" und nicht von einer „Übererregbarkeit", denn dieser zweite Ausdruck würde unserem Empfinden nach das Verhalten der Gefäße in der Ekzematikerhaut als etwas Primäres festlegen, während es sich der klinischen Beobachtung nach zweifellos um eine sekundäre Hyperämie handelt, die erst nach einer gewissen, vielleicht recht langen Latenzzeit sichtbar und an ihren Folgen erkennbar wird. Man kommt nicht aus ohne die Annahme, daß die leisen Dauerreize nicht unmittelbar hyperämisieren, weil die Capillaren übererregbar sind, sondern erst mittelbar, indem sie zunächst in

der Epidermis irgendwelche Vorgänge anregen, die allmählich kumulativ sich so weit steigern, daß das Capillarsystem sekundär reagiert.

Reize beim Gesichtsekzem.

Von der Bedeutung der Kongestion in der Pathogenese ausgehend, gelangt man leicht zum Verständnis der Vorzugsstellung des Kopfes und insbesondere des Gesichtes in der Reihe der Ekzemlokalisationen. Kopf und Gesicht sind die am reichlichsten durchbluteten Körperteile und die Bereitschaft für fluxionäre Hyperämien der Haut ist hier schon physiologischerweise stark ausgesprochen. So finden sich bei vorhandener Anlage die günstigsten Vorbedingungen für gesteigerte Wirkung äußerer Reize. Der für das Körperekzem so wichtige Gleitscheuerreiz kommt wenigstens im Gesicht kaum in Betracht. Wahrscheinlich genügen auf Grundlage der durch die Vereinigung von physiologischer und krankhafter Disposition potenzierten Empfindlichkeit die durch Temperaturverhältnisse, Luftbewegung, Waschen immer und immer wieder gesetzten Erregungen. Bei Kombination mit seborrhoischen Zuständen dürften auch chemische Reize aus Zersetzung der Schuppenauflagerungen im Spiele sein. Mehr als bisher wäre in Zukunft der Bedeutung des Lichtes, und zwar des gewöhnlichen diffusen Tageslichtes Beachtung zu schenken. Ist es wirklich so, daß „viele Ekzeme des Gesichtes als Lichtekzeme aufzufassen sind, im besonderen die Säuglingsekzeme und die Ekzeme des Kinderkopfes" *(Jesionek*[1]*)* ? Von einem von uns *(Finkelstein)* ist schon vor Jahren mitgeteilt worden, daß im Rotlichtzimmer die allerersten Anfangsstadien (Papeln und seröse Bläschen auf blassem oder leicht hyperämischen Grunde) vieler Gesichtsekzeme schnell zurückgehen, um kurze Zeit nach Rückverlegung wieder zu erscheinen.

Wird der erhöhte Erregungszustand der Hautgefäße als gegeben anerkannt, so ist damit nur ein Ausschnitt aus dem Problem der Ekzemgenese geklärt. Denn alsbald erhebt sich die Frage, was denn die Gefäße in diesen krankhaften Zustand versetzt. Überlegungsgemäß könnte das durch hämatogene Sensibilisierung, also von innen her geschehen, ebensowohl aber auch durch dermatogene Sensibilisierung von außen her durch Stoffe, die unter der Herrschaft der äußeren Reize in der Haut des Ekzematikers gebildet werden. Mit seiner Lehre vom Ekzem als trophoallergisches Phänomen tritt *Moro* für die erste Möglichkeit ein, *Kreibich* mit seiner Lehre vom Ekzem als Scheuerungseffekt für die zweite. Diese wird auch von den Dermatologen weitaus vorangestellt. Eine epidermale Komponente muß auch *Moro* zulassen, und er findet die Verbindung in der Vorstellung, daß nur der Ursprung der ekzematösen Reaktionsbereitschaft spezifisch (trophoallergisch) sei, die Reaktion selbst aber durch die banalen äußeren Ekzemreize ausgelöst werde. Die Beteiligung pathologischer Vorgänge in der Epidermis wird also allgemein für unerläßlich

[1] Erg. inn. Med. 11 (1913).

gehalten; Meinungsverschiedenheiten herrschen nur über ihre Rangstellung — ob primär oder sekundär — im Gesamtkomplex der Ekzemgenese.

Ist die Epidermis beim Ekzematiker krank? Wenn ja, dann müßte sie auf einen starken Reiz, der sie schwer schädigt, anders reagieren, sich in anderer Weise regenerieren wie beim Nichtekzematiker. Wir glauben im „Cantharidentest" eine Methode gefunden zu haben, die über diesen Punkt einige Aufschlüsse gibt.

Ekzem und Cantharidentest (vgl. Tabelle).

Methodik. Ein Tropfen 15% Collodium cantharidatum wird mit Glasstab auf die Haut gebracht und auf eine Fläche von etwa 12 mm Durchmesser verteilt. Dann läßt man ihn an der Luft eintrocknen. Vorherige Reibung der Haut zwecks Desinfektion oder Anblasen des Collodiums zur schnelleren Trocknung stört die Blasenbildung. Ohne Verband bleibt das Häutchen 10 Stunden liegen. Dann wird es mit der Pinzette abgehoben, wobei die Blasendecke oft folgt; andernfalls wird sie mit der Schere abgetragen. In der Folge wird der Befund an der so behandelten Stelle täglich notiert: Nässen, Schorf, Schuppung, Infiltrat, Rötung, Pigmentsaum. Am besten, weil vor Reibung geschützt, eignet sich zum Blasenort die Mitte des Brustbeins. Ein Schutz durch aufgeklebte Filzrahmen, den wir in der ersten Zeit anwendeten, erwies sich als nicht erforderlich. Die Heilung erfolgt mit Depigmentierung der Fläche und Bildung eines Pigmentsaumes, die monatelang bestehen bleiben können.

Verlauf beim Hautgesunden und bei nicht ekzematösen Dermatosen. Bei hautgesunden Kindern näßt der Blasengrund gewöhnlich nicht länger als bis zum nächsten Tag. Dann bildet sich ein Schorf, der am 3.—10. Tage, meistens am 6.—7. Tage abfällt und einen geröteten, trockenen, nicht oder nur wenig schuppenden Fleck freilegt. Infiltrierung kommt kaum vor. Nach 1—2 Wochen ist, von der Pigmentverschiebung abgesehen, alles wieder normal; eine Überschreitung dieser Zeitspanne kommt nur ausnahmsweise vor und beläuft sich auch dann nur auf wenige Tage. Altersunterschiede spielen keine Rolle.

Wahrscheinlich ist in der Tabelle die Zahl der schuppenden Fälle zu hoch angesetzt, weil irrtümlicherweise wohl oftmals der krausenartig noch längere Zeit festhaftende Rest der Blasendecke („Collerette") als Schuppung notiert worden ist. Im allgemeinen kann man jedenfalls sagen, daß *auf normaler Haut die durch Cantharidin erzeugte Epidermiserosion nach 1—2 Wochen, ausnahmsweise nach $2^1/_2$ Wochen ohne Infiltratbildung und ohne oder mit geringfügiger Schuppung abgeheilt ist.*

Ein *gleiches gilt für* Kinder mit *Furunkulose, Impetigo contagiosa, Skrofulose* und *Scabies.* Bei Impetigo wird allerdings zuweilen die Teststelle ebenfalls impetiginisiert und scheidet damit als Vergleichsobjekt aus, und bei Scabies zeigen nur diejenigen Fälle normale Abheilung, die nicht ekzematös geworden sind (s. später), während der Verlauf bei skrofulösen Ekzemen nichts Regelwidriges darbietet. Das entspricht der auch von uns geteilten Anschauung, daß die skrofulösen „Ekzeme" keine Ekzeme sind, sondern nur Pyodermien auf lymphophiler Haut.

Verlauf bei Dermatitis seborrhoides. Auch die zu *Moros* Dermatitis seborrhoides gehörigen Zustände sind keine Ekzeme, aber es ist notwendig, den

	Zahl der Fälle	Schorf gelöst am x. Tage			Schuppung dauert bis x Tage in y Fällen									
		weniger als 6	6–7	mehr als 7	0	– 10	– 15	– 20	– 25	– 30	– 35	– 40	– 45	– 70
Hautgesunde . . .	58	13 = 22,5%	35 = 60,1%	10 = 17,4% (Max. 10)	26	13	17	2 (Max. 17)						
Furunkulose . . .	8	4	1	3 (Max. 10)	2	3	1	2 (Max. 18)						
Skrofulose[1]. . . .	9	3	3	3 (Max. 10)	5	2	1	1 (18. Tag)						
Impetigo contagiosa[2]	36	12	12	12 (Max. 10)	2	10	16	3 (max. 20)						
Scabies	16	3	5	8 (Max. 10)	7	3	6	5 (max. 18)						
Scabies mit Ekzem	3	—	—	3 (Max. 10)	—	—	—	—	2	1				
Dermatitis seborrhoides, erstes Trimenon . . .	28	10	6	12 = 42,9% (Max. 17)	—	6	7	6	3	4	2			
Dermatitis seborrhoides, ältere .	14	1	1	12 = 85,7% (Max. 12)	—	—	2	3	6	3				
Milchschorf. . . .	14	5	9 = 53%	3	—	5	10	2						
Universelles Ekzem	73	6 = 8%	16 = 22%	51 = 70% (Max. 24)	—	2	7	17	16	13	7	2	7	2
Neurodermitis . .	15	1	7	7 (Max. 14)	—	1	8	3	2	1				

[1] Dabei 4 Fälle mit „skrofulösem“ Ekzem. [2] 2 leicht und 2 schwer impetiginisierte Tests nicht einbezogen.

Verlauf des Cantharidentests bei ihnen zu kennen, weil unseres Erachtens aus dieser Kenntnis die Deutung der Befunde beim Ekzem Nutzen zieht.

Wir legen unserer Darstellung zunächst die Erfahrungen an *28 Kranken der ersten 3 Lebensmonate* zugrunde, und zwar deshalb, weil typische und reine Formen von Dermatitis seborrhoides in diesem Lebensabschnitt häufig sind, während späterhin die wachsende Zahl der „ekzematisierten" und der nicht ganz typischen Fälle die Auswahl erschwert.

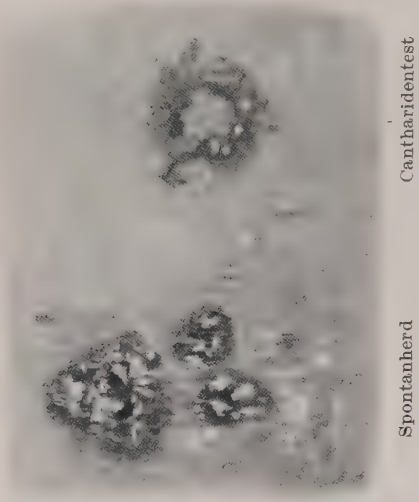


Abb. 2. Cantharidentest bei Dermatitis seborrhoides.

Die Tabelle zeigt gegenüber den 45% mit Schuppung abheilenden Proben bei Hautgesunden hier 100% und dazu eine Häufung von Fällen mit verlängerter Schuppungs- und Gesamtdauer, die das beim Hautgesunden — und zwar nur als Ausnahme — beobachtete Maximum in 60% erreicht und in 50% überschreitet. Eine Umkehr des Verhältnisses also, die eine starke Abweichung ins Pathologische anzeigt. Aber erst der Augenschein belehrt, wie groß diese Abweichung wirklich ist. Betrifft sie doch nicht nur die Dauer, sondern auch die Art des Verlaufes, und nicht nur die verlangsamt abheilenden, sondern auch die Überzahl der innerhalb normaler Zeit abheilenden Tests bieten ein ganz anderes Bild dar, wie das beim Hautgesunden übliche: Die Schuppung ist stärker und gröber und der Grund stärker gerötet und sehr oft infiltriert, kurzum es wiederholt sich — bald vollkommen, bald annähernd, bald nur angedeutet — die Morphe des spontan entstandenen Herdes (Abb. 2), ein sinnfälliger Beleg dafür, daß das Gesetz der durch die Eigenart des Hautleidens bedingten „Isomorphie des Reizeffektes" *(Kreibich)*, des „spezifischen Reizphänomens" *(Köbner)* auch hier, ebenso wie bei Psoriasis, Lichen ruber u. a. seine Gültigkeit hat (Abb. 3). Das geht soweit, daß die künstlich erzeugten Plaques sich weiterhin genau so verhalten, wie die von selbst entstandenen, ebensolange bestehen bleiben wie sie und in gleichem Schritte mit ihnen verschwinden.

All das— einschließlich der Verschiedenheiten im Aussehen, in der Stärke und der Dauer der Reaktion — ist aus der Natur der Dermatose verständlich. Auch sie ist, wie das echte Ekzem das Produkt aus äußerer Reizung und innerer Disposition. Äußerlich wirksam sind hier unverkennbar Maceration und Reibung; aber daß sie, denen doch jeder Säugling ausgesetzt ist, bei dieser Sondergruppe so schwer schaden, ist nur möglich,

weil die Epidermis krank ist. Wir sehen das klinisch Bedeutsamste ihrer mit *Moro* als „Dyskeratosis seborrhoiformis" *(Sabouraud)* aufzufassenden Erkrankung darin, daß sie die Bildung einer in sich gefestigten und der Unterlage fest anhaftenden Decke verlangsamt und dadurch bewirkt, daß ein Epitheldefekt, der auf normaler Haut in wenigen Tagen glatt oder mit nur geringfügiger Schuppung abheilt, hier erst nach langer Zeit und unter einem Übermaß reaktiver Anstrengung geschlossen werden kann. Ursache hierfür ist eine Ernährungsstörung der Hornschicht, die ihrerseits mit der Ernährungsweise in Beziehung steht. Ist es doch seit langem bekannt, daß die Dermatitis seborrhoides so gut wie gesetzmäßig heilt, wenn zur bisherigen ausschließlichen Brustmilchernährung noch Eiweiß beigefügt oder, noch besser zur Zwiemilchernährung übergegangen wird. Je stärker die äußere Komponente, desto schwächer kann die innere, je stärker die innere, desto schwächer kann die äußere sein, um Hautveränderungen gleichen Grades hervorzurufen. Der Cantharidentest, einmalig auf der vor äußerer Beschädigung weitgehend geschützten und deshalb auch beim kranken Kinde meist noch frei gebliebenen Brusthaut angelegt, ist ein Maßstab für die innere Disposition. Daher die Möglichkeit der verschiedengradigen Reaktion bei gleichen Hauterscheinungen. Am schönsten werden die Verhältnisse deutlich durch vergleichende Betrachtung der Reaktion desselben Kindes zuerst im floriden Stadium und dann nach der durch die Diätänderung erreichten Heilung; der Umschlag ins Normale liefert den Beweis, daß die kranke Epidermis nunmehr wieder gesundet ist.

Gesamtdauer der Reaktion in Tagen (Schorf + Schuppung)

Fall	Florides Stadium	Geheilt	Fall	Florides Stadium	Geheilt
1	23	(11) [1]	4	18	8
2	23	(9) [1]	5	17	(12) [1]
3	21	7	6	15	7

Von der *Canthariden probe bei den 14 älteren Kindern* (6 Monat bis 12 Jahre), die wir nach kritischer Auswahl mit Sicherheit als Dermatitis seborrhoides diagnostizieren zu dürfen glaubten, gilt das Gesagte in noch höherem Maße als für die jungen. Mit 2 Ausnahmen überschreitet die Reaktionsdauer das bei Hautgesunden beobachtete Maximum zumeist recht erheblich bis hinauf zu nahezu der doppelten. Sie nähert sich damit dem für Psoriasis selbst kennzeichnenden Verlauf [2] und auch das Aussehen der Plaques gleicht dem der bei Psoriasis erzeugten ungemein (Abb. 3). Bemerkenswert ist die große Zahl von Fällen mit lang anhaftendem Schorf, eine Erscheinung, die deutlich, wenn auch in geringerem Grade, schon bei der Gruppe der Jüngeren sichtbar ist. Wir erblicken in ihr einen Hinweis auf krankhafte Verlangsamung der

[1] Die eingeklammerten Zahlen bedeuten, daß die Schuppung sehr geringfügig war.

[2] In 4 von 5 Fällen entstand an der Teststelle ein typischer Herd, der einmal nach 23 Tagen, zweimal nach rund 5 und einmal nach 6 Wochen wieder verschwand. Beim 5. Fall heilte die Haut in normaler Weise ab.

demarkierenden Vorgänge bei der Abstoßung des Schorfes, die dem Wesen des Leidens als einer Ernährungs- und Aufbaustörung der Epidermis sehr wohl entspricht.

Für die anschließende Betrachtung der Verhältnisse beim Ekzem lehren die Erfahrungen bei der Dermatitis seborrhoides folgendes: Zu nächst besagt ein positiver, d. h. nach Dauer und Art deutlich anders wie beim Hautgesunden verlaufender Cantharidentest, auf äußerlich unveränderter Haut angesetzt, daß ein allgemeiner Krankheitszustand besteht, der an den zur Zeit freien Bezirken nur deshalb latent bleibt, weil die Reize fehlen, die ihn manifest werden lassen. Und weiter: Die squamös-dermatitische Reaktion ist die Reaktion der Dermatitis seborrhoides, die kein Ekzem ist. Das Auftreten dieses Reaktionstyps auch bei Fällen, die als Ekzem diagnostiziert werden müssen, darf demnach nicht ohne weiteres mit dem Ekzem in Verbindung gebracht werden, sondern es bedarf besonderer Erwägungen, welcher Art der Zusammenhang zwischen der durch ihn aufgedeckten epidermalen Störung und dem vasculär bedingten Ekzem ist.

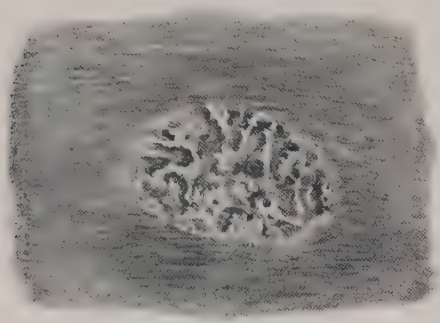


Abb. 3. Cantharidentest bei Psoriasis. 10 j. ♂, nach 3 Wochen.

Cantharidentest beim „Milchschorf". *Moro* definiert den Milchschorf „als einen präekzematösen bzw. ekzematösen Ausschlag des Säuglingsalters, der sich auf Kopf und Gesicht beschränkt, während der übrige Körper davon völlig frei bleibt", und weitere Erwägungen lassen es ihm sehr wohl denkbar erscheinen, daß das so typische Leiden schon in seinen ersten Anfängen, die die Beschaffenheit einer Dermatitis erythematosa zeigen, „wenn auch nicht klinisch-morphologisch, so doch ätiologisch-pathogenetisch bereits „Ekzem" wäre". Wir schließen uns dem an, und erblicken in dem Ausfall des Cantharidentests eine Stütze dieser Auffassung. Denn in typischen, d h. nicht nur typisch lokalisierten, sondern auch nicht oder nur mäßig juckenden und therapeutisch nicht allzu widerspenstigen Fällen zeigt die Probe nichts, was auf eine Beteiligung einer dyskeratotisch-seborrhoiden Komponente hinweist, sondern heilt schnell und glatt ab wie beim Hautgesunden, mit dem einzigen und sehr wohl zum echten Ekzem passenden Unterschied, daß leichte entzündliche Infiltrierung häufiger ist, als bei diesem.

Cantharidentest beim universellem Ekzem. Ein anderes Bild gibt der die universellen Ekzeme betreffende Teil der Tabelle, der da beginnt, wo der Milchschorf aufhört, und über eine Stufenreihe immer hartnäckigerer

und immer ausgedehnterer Formen zu den schwersten Erkrankungen führt. Ergänzt durch die Betrachtung der Teststelle b lehrt es, daß sich hier dasselbe abspielt, wie bei der Dermatitis seborr oides, zugleich aber auch, daß eine entschiedene Neigung zu stärkerer und länger dauernder Reaktion besteht, derart, daß nicht nur das bei Dermatitis seborrhoides als Ausnahme beobachtete Maximum hier die Regel bildet, sondern sogar in einer beachtlichen Zahl von Fällen noch wesentlich überschritten wird. Die Schorfe werden oft spät, zuweilen sehr spät abgestoßen, manchmal unter Nässen vorübergehend abgehoben und danach wieder erneuert, ein Hinweis auf stärkere Exsudation. Gelegentlich kommt es zur Impetiginisation. Stärker und länger dauernd als bei Dermatitis seborrhoides ist bei vielen Kindern auch die Infiltration. Auf diese Weise kann die Teststelle, getreu dem Gesetze vom isomorphen Reizeffekt, zum schuppenden (Abb. 4), zuweilen krustösen oder nässenden (Abb. 5) Plaque werden, der den spontan entstandenen Herden völlig gleicht. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die *Reaktionen beim Ekzem zu einem Teile denen bei Dermatitis seborrhoides völlig gleichen, zum anderen Teil durch stärker entzündliche Erscheinungen neben der Schuppung und durch länger hingezogenen Verlauf von ihnen unterschieden sind.*

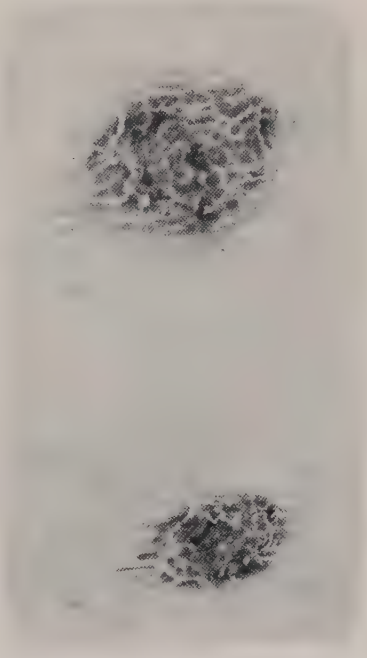


Abb. 4. Cantharidentest bei Ekzem nach 3 Wochen, schuppender Typ. 10 monat. ♂.

Ein Überblick über diese Erfahrungen scheint uns folgende Schlüsse zu erlauben: Die als *Milchschorf* im strengen Sinne des Begriffes zu bezeichnende Form des Ekzems *ist eine örtliche Erkrankung,* wie das auch *Moro* annimmt, denn der Cantharidentest auf der nicht befallenen Haut zeigt keine Abweichung vom Verlaufe bei ekzemfreien Kindern. Erinnern wir uns der früher für die Lokalisation ekzematöser Erscheinungen in Anspruch genommenen Bedeutung des vermehrten Blutaffluxes, so entspricht es vollkommen der Erwartung, daß die innere Ekzemdisposition zuerst, und wenn sie geringfügig ist, allein auf den Wangen manifest wird.

Das Gegenstück bilden die *universellen Ekzeme,* bei denen der Test die beschriebenen schweren und langdauernden Veränderungen hervorruft

und damit bezeugt, daß hier auf Grund hochgradiger innerer Disposition eine *allgemeine Krankheit* der Haut vorliegt.

Die Verbindung zwischen den beiden äußeren Flügeln stellt die *Mittelgruppe* dar, die klinisch gekennzeichnet ist durch nur angedeutete, höchstenfalls mäßige Generalisierung, geringes Jucken und leidliche therapeutische Beeinflußbarkeit bei mehr weniger starker Neigung zu Rezidiven. Dem entspricht, daß die Reaktion auf den Cantharidentest teils der beim Ekzemfreien gleicht, teils auf der Grenze zur pathologischen Form steht, teils sie mehr oder weniger weit überschreitet. Das bezeugt, daß die Schwere der inneren Disposition und damit auch die *Schwere der Hauterkrankung noch mäßig* ist.

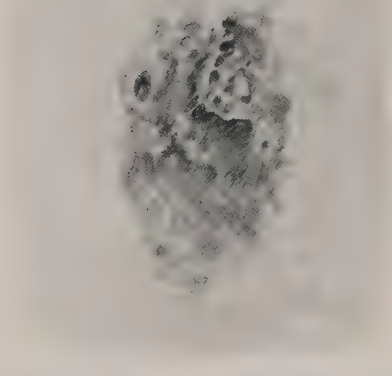


Abb. 5. Cantharidentest bei Ekzem nach 4 Wochen, krustös-nässender Typ. 7 monat. ♂

Weitere Erwägungen regt die *Form des durch den Test erzeugten Herdes* an. *Ekzem* ist seinem Wesen nach ein *kongestiv-exsudativer* Vorgang, und das ist es ja, was ihn scharf von der *Dermatitis seborrhoides* unterscheidet, deren Substrat die *seborrhoid-dyskeratotische* Ernährungsstörung der Epidermis ist. Niemals aber haben wir beim Ekzem eine längere Reaktion rein exsudativ-krustöser Art gesehen, häufig dagegen schuppende Plaques von ganz gleicher Art, wie sie bei der Dermatitis seborrhoides entstehen. Auch in den ebenfalls häufigen Fällen, wo eine exsudative Komponente deutlich hervortrat, war stets die epidermale Schuppung beteiligt, und zwar nicht erst im späten Abheilungsstadium, sondern von Anfang an.

Wie ist das zu deuten?

Es mag sein, daß bei einigen von unseren Kindern eine Vereinigung von Dermatitis seborrhoides und Ekzem vorgelegen hat, eine „Dermatitis seborrhoides eczematisata" im Sinne *Moros*. Aber für die Mehrzahl trifft das nicht zu, weil sie keine Merkmale darbot, die die Diagnose einer solchen Gemeinschaft hätten erlauben können. So bleibt nichts anderes übrig, wie dem *Ekzem selbst die Fähigkeit zuzusprechen, sekundär eine Dyskeratose von ähnlicher Art hervorzurufen, wie sie, primär alimentär verursacht, der Dermatitis seborrhoides zugrunde liegt* — anders ausgedrückt die squamöse Phase des Ekzems als eine durch die Exsudation bedingte Störung der Verhornung aufzufassen.

Wir möchten so argumentieren: Die Hautveränderungen der Dermatitis seborrhoides sind Folgen einer Stoffwechselstörung der Epidermis,

die bei vorhandener innerer Veranlagung durch eine eben dieser Veranlagung nicht gemäße Ernährungsweise ausgelöst wird. Beim Ekzem tritt an Stelle der alimentären Schädigung der Epidermis die entzündliche, anatomisch als Spongiose sichtbar. Es ist doch unabweislich, daß die Entzündung tiefgreifende physikalische und chemische Veränderungen mit sich bringt, mit denen eine normale Ernährung und Funktion der Epidermiszellen nicht vereinbar ist. Und die innere Veranlagung erblicken wir in der Ausstattung der Kranken mit jener besonderen Art von Haut, die *Unna* „akanthophil" und *Moro* „seborrhoid" nennt und die schon beim Nichtekzematiker durch ihre Trockenheit und Aufblätterung verrät, daß die Verhornungs- und Fettungsvorgänge an der Grenze zur Krankheit stehen, bereit, sie auf geringen Anlaß hin zu überschreiten [1].

Cantharidentest und Neurodermitis. Die Abgrenzung der Neurodermitis vom Ekzem hat anerkanntermaßen Schwierigkeiten, weil beim Kinde — anders wie es beim Erwachsenen sein soll — die meisten Fälle allmählich aus einem chronischen Ekzem hervorgehen oder nach vorübergehender Abheilung eines solchen das Rezidiv die Eigenschaften der Neurodermitis darbieten kann. So ist die Neurodermitis des Kindes bis in die Entwicklungsjahre mit wenigen Ausnahmen kein eigenartiges Leiden, sondern nur eine besondere, durch altersbedingte Änderung der Gesamtkonstitution und der Konstitution der Haut entstandene Form des Ekzems. Ob und wie lange man einen gegebenen Fall noch zum Ekzem oder schon zur Neurodermitis stellen will, ist deshalb häufig Sache der Willkür. Wer mehr Gewicht auf den neuralen Anteil des Symptomenbildes, den hochgradigen Juckreiz legt, wird häufiger Neurodermitis finden als der, der zur Diagnose den Nachweis der typischen Hautveränderung — graue oder rötliche, oft gruppierte Knötchen, Lichenifizierung, Felderung — verlangt und dem Jucken schon deshalb erst die zweite Stelle zuweist, weil es nach den Angaben erfahrener Dermatologen zuweilen fehlen kann.

Um sicher zu gehen, beziehen wir uns hier nur auf zweifellose Fälle von Neurodermitis circumscripta, die ausgewählt wurden unter sorgfältiger Vermeidung des in praxi oft begangenen Fehlers, ein Eczema flexuarum allein seines Sitzes wegen als Neurodermitis anzusehen.

Von 15 solcher Kranken zeigten 13 im Alter zwischen 5 und 14 Jahren eine Reaktion, die sich *innerhalb des beim Ekzemfreien beobachteten Ablaufes* hielt, auch darin ihr gleichend, daß die Schuppung 5mal sehr gering war. Ein Unterschied bestand nur in der späteren Ablösung des Schorfs. Hierzu kommen noch 3 zur Zeit hautreine Asthmatiker von 4, $4^1/_2$ und $6^1/_2$ Jahren mit Ekzemanamnese, deren Tests sich ebenso gestalteten. *Nur bei 3 Neurodermitikern,* $3^1/_2$, 5 und $7^3/_4$ Jahre alt, *war der Reaktionsverlauf mäßig bzw. stark ins Pathologische verschoben.*

[1] Für diese Verhältnisse sind auch die Ekzeme bei Scabies recht belehrend, die sich nach unseren Erfahrungen im wesentlichen nur bei den Trägern dieser Haut einstellen.

Die konstitutionell am tiefsten eingewurzelte Form des ekzematösen Leidens zeigt also oftmals denselben normalen Ablauf des Cantharidentests, wie die leichteste, der Milchschorf. Aber während bei diesem die noch nicht erfolgte Generalisierung der ekzematogenen Hautveränderung die Erklärung gab, muß es sich bei der Neurodermitis um etwas anderes handeln. Wir sehen es in der regelmäßig vorhandenen *vasokonstriktorischen Störung der Hautzirkulation* mit der sie kennzeichnenden hochgradigen Scheinanämie, die so gut wie immer bei diesen Kindern auffällt. Entsprechend fand sich bei allen auf Cantharidin schwach reagierenden Kranken ein weißer Dermographismus, in Übereinstimmung mit den Angaben von *Rost* und *Marchionini*[1], die ihn ebenfalls bei ausgesprochenen Fällen ihrer „exsudativen Ekzematoide" feststellen, während bei leichteren und mittelschweren noch ein roter, aber zumeist verzögerter Dermographismus zustande kommt. Bei einem spastischen Zustand der Capillaren, wie er der weißen Reaktion zugrunde liegt, kann es nur schwer zu dem höheren Grad von Blutfülle kommen, der, wie oben ausgeführt, Voraussetzung für die Entstehung ekzematöser Veränderungen ist. Dieses Hindernis zu überwinden ist nur die geduldig und unablässig arbeitende Reibung und Scheuerung an den ausgesetzten Stellen fähig, nicht aber der einmalige, zwar starke aber schnell abklingende Cantharidinreiz.

Die Neigung zum vasokonstriktorischen Zustand der Haut ist eine der Eigenheiten der „exsudativen Diathese" und nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Zahlen finden sich bei *Sokolow*[2]; 22% weißer Dermographismus bis zum 9. Lebensmonat, 64,5% von da bis $2^1/_2$ Jahr, 88% bei noch älteren, während bei gesunden Kindern kein Fall beobachtet werden soll *(Karasawa*[3]*)*. Im allgemeinen sind das auch unsere Erfahrungen. Die altersbedingte Änderung im Gefäßsystem der Ekzematiker scheint jedenfalls sichergestellt, und Hand in Hand mit ihr geht, als weiterer Beweis für die Beziehung zwischen Beschaffenheit der Capillaren und Charakter der Dermatose, die Umwandlung des Ekzems in die Neurodermitis.

Von Bedeutung für die Gestaltung der Cantharidinreaktion ist auch die ebenfalls *altersbedingte Umstimmung der Epidermis*, die aus der Tatsache der spontanen Heilung so vieler Ekzeme zwischen Säuglings- und Kleinkindalter zu erschließen ist.

Auch sie läßt sich durch die Cantharidenprobe aufzeigen, wie folgende 2 Fälle lehren, leider die einzigen, die bis zur Heilung fortlaufend untersucht worden sind.

Scha., 26 Monate. Krustöses Kopf- und Gesichtsekzem, schuppendes Rumpfekzem, besteht seit $^3/_4$ Jahr.

---

[1] *Rost* u. *Marchionini:* Asthma, Ekzem usw. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932. [2] *Sokolow:* Z. Kinderheilk. **43** (1927). — [3] *Karasawa:* Zit. bei *Sokolow*.

Cantharidentest	Schorf	13 Tage,	Schuppung	bis 26. Tag.	Infiltrat	+
32 Monate	„	7 „	„	„ 26. „	„	+
3 Jahre, Ekzem noch stark	„	7 „	„	„ 21. „	„	+
4 Jahre 2 Monate Ekzem verschwunden	„	7 „	„	„ (14.) „	„	Ø
Schu., 1 Jahr. Universelles schuppendes Ekzem, nässend.						
Cantharidentest	Schorf	23 Tage	Schuppung	bis 31. Tag	Infiltrat	+
2 Jahre, Ekzem besser . .	„	15 „	„	„ 18. „	„	+
$3^1/_2$ Jahre, geheilt	„	8 „	„	„ (15.) „	„	Ø

Es ist klar, daß die im Laufe der Jahre erfolgende Wandlung der Konstitution mit ihren Rückwirkungen auf die Haut und die Hautgefäße sich individuell verschieden schnell vollzieht, und deshalb ist auch der Dermographismus bei gleichaltrigen Neurodermitikern nicht immer gleich spastisch und die Cantharidinblasenreaktion nicht immer gleich verkürzt. So zeigen denn auch unsere restlichen 3 Kinder Reaktionen, die Übergänge zu denen florider universeller Ekzeme darstellen. Wie verschieden noch nahe der Pubertät die Dinge liegen können, lehrt folgendes Beispiel:

W. B., ♀, 14 Jahre, allgemein normal entwickelt. Ausgedehnte Neurodermitis, typische Lichenifikation. Dermographismus albus. Cantharidintest: Schorf 10 Tage, Schuppung bis zum 14. Tag.

H. R., ♀, 13 Jahre. Infantil, klein, leicht adipös. Universelles, schuppendes, zum Teil krustöses Ekzem sehr hartnäckig. Dermographismus ruber. Cantharidentest: Schorf 6 Tage, Schuppung bis zum 27. Tag.

In Anschluß an die Neurodermitis sei das ungewöhnliche Verhalten dreier schwerster, schuppender und juckender universeller Ekzeme besprochen, bei denen der Cantharidintest ebenso schnell abheilte, wie eben für die Mehrzahl der Neurodermitiker angegeben. Es sind im übrigen die einzigen Fälle dieser Art in unserem Material.

Patient	Alter	Schorf	Schuppung	Infiltrat
H. F.	$1^1/_2$ Jahre	bis zum 5. Tag	bis zum 14.Tag	+
K. H.	$1^3/_4$ „	„ „ 4. „	„ „ 14. „	+
G. P.	$2^1/_2$ „	„ „ 5. „	„ „ 18. „	+
		„ „ 6. „	„ „ 10. „	Ø
		„ „ 5. „	„ „ 15. „	+

Wir fassen sie als Übergangsformen vom Ekzem zur Neurodermitis auf, von dieser unterschieden hauptsächlich durch universelle Ausdehnung und Fehlen der typischen Knötchen und Plaques, von jenem durch die wider Erwarten milde Form der Cantharidenreaktion. Dermographismus war schwer oder gar nicht auszulösen; wenn es gelang gehörte er einwandfrei zur weißen Art. Die für die Neurodermitis gegebene Erklärung dürfte auch hier das Verständnis bringen.

Die Antwort auf die Frage, die zur Anstellung des Cantharidintestes veranlaßte, darf somit bejahend lauten. Die Epidermis des Ekzematikers ist überall latent krank, ähnlich wie es, allerdings dem Entstehungsmodus nach verschieden, die Haut des Kindes mit Dermatitis seborrhoides ist. Krank in dem Sinne, daß sie die Folgen eines zur Erosion und Entzündung führenden Reizes langsamer und unter heftigeren Reaktionserscheinungen

überwindet als die gesunde Haut. Nachgewiesen scheint uns das für das universelle Ekzem. Nicht nachgewiesen, aber so gut wie sicher ist es für die Neurodermitis, wo die Probe der besonderen Reaktionslage der Capillaren wegen negativ ausfällt. Aber gerade die Lokalisation der Neurodermitis läßt erkennen, daß unter Umständen, wo der einmalige starke Entzündungsreiz sich nicht genügend auswirken kann, der taktile Dauerreiz in allmählicher Kumulierung imstande ist, die Fluxion und ihre Folgen zu erzwingen. Eine Beteiligung der Epidermis möchten wir auch für das örtliche Ekzem des Milchschorfs annehmen, bei dem die übrige Haut normal reagiert.

Zu dem übergeordneten Problem der Ekzemgenese — primär hämatogene Sensibilisierung mit sekundärer Epidermiserkrankung, oder primär epidermogene Sensibilisierung mit sekundärer Gefäßalteration — tragen unsere Beobachtungen nichts bei. Denn die nachgewiesene latente Krankheitsbereitschaft der Epidermis erklärt nicht das Ekzem; sie kommt ähnlich ja auch bei der Dermatitis seborrhoides vor, ist also an sich nicht geeignet, die zum Ekzem gehörige Exsudation zu erzeugen. Nach den oben entwickelten Vorstellungen kommt sie beim Ekzem erst sekundär als Folge der Exsudation zur Ausbildung.

Immerhin möge eines gesagt werden: Es scheint uns sicher, daß schwere, universelle stark juckende Ekzeme mit starker und langdauernder Cantharidinreaktion immer Kinder mit primär seborrhoider Haut betreffen. Wir möchten diese auffällige Syntropie nicht nur in dem Sinne deuten, daß starke Exsudation bei vorhandener starker Hautdisposition besonders schwere Stoffwechselstörungen in der Epidermis macht, sondern auch annehmen, daß umgekehrt auch die abnormen Stoffwechselprodukte der Epidermis verschlimmernd auf den Erregungszustand der Gefäße wirken. Erst dieser Circulus vitiosus bestimmt die Schwere des Falles. Zwei Stützen lassen sich dieser Ansicht geben: Einmal die Tatsache, daß nach einer Schälkur, die die hochgradig ekzematös veränderte Haut in einen nahezu normalen Zustand versetzt, Jucken und Exsudation an den behandelten Stellen wochenlang fortbleiben, und zweitens die therapeutische Erfahrung, daß bei diesen schwersten Ekzemen oftmals nur eine Form der Diät heilsam ist, die in ihrer Zusammensetzung in Gestalt starker Einschränkung oder völliger Ausschaltung des Fettes auch die seborrhoid-dyskeratotische Komponente des Falles berücksichtigt.

Es ist denkbar, daß ein solches wechselseitiges Ineinandergreifen vasculärer und epidermaler Einflüsse bereits zu allem Anfang des Ekzems bedeutsam sein könnte. Und so gesehen, ergibt sich die Frage, inwieweit an der Sensibilisierung krankhafte Stoffe epidermaler Herkunft beteiligt sind, die durch die banalen Reize deshalb entstehen können, weil die Epidermis auf Grund konstitutioneller Anomalie primär stofflich und funktionell in hochgradig gesteigertem Maße verletzbar ist.

Zusammenfassung.

Es ist nicht gelungen, mit einem der verwendeten Tests eine primär erhöhte vasomotorische Empfindlichkeit als eine spezifische Eigenschaft der Haut des Ekzematikers nachzuweisen. Als spezifisch für sie läßt sich aus klinischen Beobachtungen über die Lokalisation des Ekzems und deren Abhängigkeit von einer stärkeren Durchblutung nur feststellen, daß äußere banale Reize, die beim Nichtekzematiker unterschwellig bleiben, bei dauernder Einwirkung hier einen sekundär entstandenen Erregungszustand der Capillaren erzeugen. Der dadurch hervorgerufenen Hyperämie wird eine große Bedeutung für die Entstehung ekzematöser Veränderungen zugeschrieben.

Um festzustellen, ob eine oberflächliche Epidermiserosion beim Ekzematiker anders abheilt, wie beim Nichtekzematiker — woraus Schlüsse auf Erkrankung der Epidermis abgeleitet werden könnten — wurde der Cantharidintest herangezogen. Es ergab sich zunächst für die Dermatitis seborrhoides Verlangsamung der Abheilung und stärkere Schuppung, Kongestion und Infiltration. Die Reaktion ist hier alimentär ebenso beeinflußbar, wie die Dermatose selbst und ist deshalb geeignet, die dieser zugrunde liegende Stoffwechselstörung der Epidermis vor Augen zu führen. Ähnliche, bei schwereren Fällen gewöhnlich wesentlich stärkere und längerdauernde Reaktionen werden beim Ekzem beobachtet und lehren, daß in dessen Bilde neben der pathognomonischen kongestiv-exsudativen Komponente auch eine dyskeratotische vertreten ist. Hier ist diese nicht primär alimentären Ursprungs, wie bei Dermatitis seborrhoides, sondern die Folge der durch entzündliche Durchtränkung der Epidermis erzeugten Ernährungsstörung, die um so deutlicher hervortritt, je mehr die Haut primär und anlagemäßig zur Schuppung neigt.

Bei Neurodermitis ist die Cantharidinreaktion häufig schwach und der beim Nichtekzematiker gleich. Dies wird auf den spastischen Zustand der Hautgefäße zurückgeführt, bei dessen Bestehen der einmalige Reiz des Cantharidins nicht die Dauerhyperämie erzeugen kann, die Voraussetzung für eie Ausbildung der pathologischen Reaktionsform ist.

Normale Reaktionen finden sich auch beim Milchschorf und stützen die aus dem klinischen Verhalten gewonnene Anschauung, daß er eine Erkrankung örtlicher Natur darstellt.

Es wird die Anschauung vertreten, daß nicht nur die Exsudation die Epidermis schädigt, sondern auch die Produkte des geschädigten Epidermisstoffwechsels den Reizzustand der Gefäße erhöhen. Ein solches wechselseitiges Ineinandergreifen könnte schon von allem Anfang an beim Ekzem von Bedeutung sein.

Berlin-Wilmersdorf, Güntzelstr. 63.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald. — Prof. Dr. *de Rudder*.)

Normalwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der ersten Lebenszeit.

Zugleich eine Auswertung der Mikromethode nach *Pantschenko*.

Von

F. Schuricht, Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. März 1934.)

Der verschiedentlich hervorgehobene *Mangel an Normalwerten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der ersten Lebenszeit* war Anlaß und Ausgangspunkt der nachfolgenden, an über 250 gesunden Säuglingen durchgeführten Untersuchungen. — In der ersten Zeit der Verwendung der Blutkörperchensenkung als klinische Untersuchungsmethode entnahm man das zur Anstellung der Senkung notwendige Blut bei Säuglingen durch Sinuspunktion *(György, Wolf)* und stellte damit die Senkungsreaktion mit einer der *Makromethoden* an, von denen allgemein gebräuchlich und bekannt die Methoden nach *Westergren* und *Linzenmeier* sind. Diese haben in der Erwachsenenmedizin allgemeinen Eingang gefunden und werden vor allem in den Krankenhäusern und Kliniken verwendet. Und doch entstand — nicht nur bei den Pädiatern, sondern auch bei den Vertretern der anderen Disziplinen — bald das Bedürfnis nach einer Methode, bei der die Venenpunktion überflüssig ist, teils aus den zweifellos berechtigten Gedanken heraus, daß eine Venenpunktion doch immerhin für manche Patienten ein schwerer Eingriff ist, andererseits weil mitunter die Venenpunktion schwierig, wenn nicht gar unmöglich auszuführen ist, wie z. B. bei Säuglingen und Kleinkindern.

Aus solchen Erwägungen heraus wurden im Laufe der Jahre *verschiedene Mikromethoden zur Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit* der roten Blutkörperchen angegeben, bei denen die nötige Blutmenge durch Stich mit der *Frank*schen Nadel in die Fingerbeere, das Ohrläppchen oder bei Säuglingen auch in die Ferse entnommen werden kann. Die Tatsache, daß es bereits mehrere solcher Mikromethoden gibt, beweist die Unzulänglichkeit bzw. die praktische Unbrauchbarkeit der meisten. Auch für den praktischen Arzt war eine einfache schnell und ohne große Vorbereitung auszuführende Methode erwünscht, die auch für die Sprechstunde verwendbar ist. Neben den ersten Methoden von *Fahraeus, Brinkmann, Wastl* versuchte dann *Linzenmeier* zusammen mit *Raunert* eine brauchbare Mikromethode zu schaffen (1924), die sich jedoch bei der genaueren und im größeren Maße vorgenommenen Nachprüfung nicht bewährt hat *(Müller-Scheven)*. Die praktische Unbrauchbarkeit der Methode besteht nach verschiedenen Untersuchern (*Langer* und *Schmidt, Gragert, Müller-Scheven*) besonders in der technischen Schwierigkeit, eine zusammenhängende ohne dazwischen liegende Luftblasen gestörte Blutsäule aus der Erweiterung der Pipette, in welcher die Mischung vorgenommen wird, in den unteren Teil der Capillare zu bekommen. Neuerdings hat *Landau* diese Methode

wieder mit neuen Untersuchungen in Erinnerung gebracht und durch eine Modifikation praktisch brauchbarer zu machen versucht[1].

1924 hat *Kaufmann* eine neue Mikromethode angegeben, bei der die Mischung des Natriumcitrates mit dem Blute außerhalb der Senkungspipette in einer besonderen Mischpipette vorgenommen wird. Wie der Autor in seiner Veröffentlichung selbst sagt, ist diese Methode jedoch umständlich und zeitraubend, weshalb er in derselben Arbeit gleichzeitig eine Schnellmethode angibt, bei der durch Gummiarabicumzusatz die Senkung wesentlich beschleunigt und abgekürzt wird, dadurch jedoch zugleich auch unzuverlässigere Resultate gibt. Auch die *Kaufmann*sche Methode hat sich wegen ihrer Umständlichkeit nicht eingebürgert. Eine schon wesentlich brauchbarere und auch schon mehrfach *(Schierlitz, Hoecker)* nachgeprüfte Mikrosenkmethode ist die von *Langer* und *Schmidt* 1926 inaugurierte. Hierbei wird ebenfalls nacheinander Citrat und Blut, jedoch im Verhältnis 1 : 5 aufgezogen und außerhalb der Pipette gemischt. Als Normalwerte gaben *Langer* und *Schmidt*, die ausdrücklich betonen, daß es ihrer Ansicht nach nicht notwendig sei, übereinstimmende Vergleichswerte mit den Makromethoden zu erhalten, bei Säuglingen und Kleinkindern Werte von 7—13 mm an, bei Neugeborenen Werte von 1 mm (pro Stunde). *Schierlitz* hat diese Methode nachgeprüft und mit Angabe einiger kleiner technischer Kniffe praktisch brauchbarer gemacht. Dabei fand er, daß bei der Methode, die *Langer* und *Schmidt* angegeben haben, auch nach *Linzenmeier* abgelesen werden kann, indem man die Zeit notiert, die die Blutkörperchen zur Senkung von 18 mm brauchen. Dabei sollen sich die gleichen Werte wie bei *Linzenmeier* ergeben. *Hoecker* versuchte nun mathematische Beziehungen zwischen dieser Methode und der Makro-*Westergren*-Methode aufzustellen und stellte 100 Blutsenkungen nach beiden Methoden an. Dabei fand er Verhältniszahlen — je nach dem Grade der Beschleunigung— , die zur Umrechnung brauchbar sind. In 85,6% fand er Übereinstimmung mit der Makro-*Westergren*-Methode. Bei geringer Beschleunigung (12—15 mm pro Stunde) müssen die Zahlen von *Langer* und *Schmidt* mit 1,9 multipliziert werden, damit die gleichsinnigen *Westergren*-Werte erreicht werden, bei starker Beschleunigung (15—25 mm nach *Langer* und *Schmidt*) beträgt die Multiplikation 2,76. 1926 hat auch *Müller-Scheven* eine neue Mikrosedimentierungsmethode veröffentlicht, die ebenfalls brauchbarer als die älteren Methoden ist. Hier kann sowohl nach *Westergren* als auch nach *Linzenmeier* abgelesen werden, wobei die Werte der Mikromethode mit denen der Makromethoden praktisch vergleichbar sein sollen.

Eine ähnliche Mikromethode hat 1931 *Kowarski* angegeben. Das Mischungsverhältnis der 3,8% Natriumcitratlösung mit Blut ist hier jedoch wie 1 : 2,5, da nach *Kowarski*s Ansicht ein Unterschied zwischen Venen- und Capillarblut in der Richtung besteht, daß die mit Capillarblut vorgenommene Senkung schneller vor sich geht. Andererseits soll nach *Burger* (zit. nach *Kowarski*) durch stärkere Verdünnung des Blutes mit Citratlösung die Senkung verlangsamt werden. Ob diese Ansichten richtig sind, bedarf noch genauerer Untersuchungen. Andere Autoren sehen keinen verschiedenen Einfluß von Venen- und Capillarblut auf die Senkungsgeschwindigkeit. *Kowarski* macht aus diesen eben genannten Erwägungen heraus diese Berücksichtigung, weil er durch die veränderte Mischung unmittelbar mit den Makromethoden vergleichbare Werte erhalten will. Bei seiner Methode werden jedoch 0,2 ccm Blut benötigt.

Wir haben nun an unserer Klinik in größerem Umfange die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen mit einer *Methode* geprüft, die den großen Vorteil besitzt, daß sie *schnell und leicht ausführbar* ist, weil

[1] In jüngster Zeit (Münch. med. Wschr. **1934**, 174) empfiehlt *Linzenmeier* selbst seine Methode erneut in veränderter Form.

bei ihr am wenigsten Blut von allen bisher bekannten Mikromethoden benötigt wird. Die Methode stammt von *Pantschenko*, der sie 1926 angegeben hat. Sie ist merkwürdigerweise, obwohl sie eine einfache Methode ist, bisher nur von einer einzigen Seite nachgeprüft worden, von *Aroni*. *Brock* gibt zwar in seinem kürzlich erschienenen Buche „Biologische Daten für den Kinderarzt" an, daß sie von *Eliasberg* „in großem Umfange an der Berliner Kinderklinik erprobt worden sei", jedoch verhält es sich nach genauen Erkundigungen, die der Verfasser eingezogen hat, so, daß diese Untersuchungen zwar begonnen, aber weder abgeschlossen noch veröffentlicht sind, und, wie Verfasser in Erfahrung gebracht hat, auch nicht fortgeführt werden.

Mit wenigen Blutstropfen, mit dem *Frank*schen Schnepper entnommen, kann die Senkung angestellt werden (etwa 0,1 ccm Blut). Auch die Ausführung selbst ist so einfach, daß sie ohne große Vorbereitung in einer Minute ausführbar, also auch für den vielbeschäftigten Praktiker durchaus brauchbar ist. Im folgenden soll zunächst die *genaue Technik* angegeben werden, *da von der Einhaltung auch der kleinsten technischen Griffe das schnelle und erfolgreiche Arbeiten abhängig ist.*

Der Senkungsapparat [1] besteht aus 5 nebeneinander in ein verkleinertes *Westergren*-Gestell eingespannten Pipetten, die präzisiert sind und über eine Strecke von 10 cm, unten an der Spitze beginnend, genaue Millimetereinteilung von 0—100 tragen, darüber hinaus noch 6 cm ohne Graduierung sind. Die lichte Weite der Pipetten beträgt 1 mm. Zum einwandfreien Arbeiten ist es notwendig, daß die Pipetten gut lufttrocken sind, damit das Blut genügend schnell und ohne Gerinnungserscheinungen zu zeigen, in die Pipette einläuft. Zu diesem Zwecke reinigen wir unsere Pipetten an der Wasserstrahlpumpe der Reihe nach mit Alkohol und Äther und lassen sie dann noch längere Zeit in trockener Wärme liegen. Wenn die Pipetten vor dem Reinigen innen noch sichtbare Reste geronnenen Blutes zeigen, verfährt man am besten, wenn man sie vorerst noch mehrere Stunden in konzentrierter HNO_3 liegen läßt, dann mit KOH durchspült und wie oben beschrieben mit Alkohol usw. behandelt. Eine Gewähr für gut gereinigte Pipetten hat man, wenn das Blut in die horizontal gehaltenen Pipetten schnell und kontinuierlich spontan einläuft, ohne daß man ansaugt. Vorher hat man aus einer anderen Pipette eine Flüssigkeitssäule von 25 mm Natriumcitrat in ein gut gereinigtes Uhrglasschälchen oder Blockschälchen fließen *lassen* (dies ist praktischer als wenn man 25 mm in die Pipette aufzieht und dann ausbläst, da dann eventuell das Citrat verspritzt wird und zum Mischen zu wenig vorhanden ist). Das Blut läßt man in die lufttrockene Pipette bis zur Marke 10 (= 100 mm) einlaufen, bläst es dann vorsichtig in das Blockschälchen mit dem Citrat aus und mischt mit der Spitze der Pipette gut durch, wobei man dieses Mischen noch durch 2—3maliges Aufziehen und vorsichtiges Ausblasen noch vervollständigen kann. Zuletzt wird das Gemisch dann wiederum, ohne daß eine neue Pipette genommen zu werden braucht, bis 10 (= 100 mm) aufgezogen, wobei darauf geachtet werden muß, daß keine Luftblasen mit in die Pipette gelangen. Nun spannt man die Pipette in das Gestell ein, und zwar genau senkrecht, da bei Schrägstehen der Senkungsröhrchen Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeit eintreten im Sinne einer deutlichen Beschleunigung, die bei den Mikromethoden relativ stärker ist als bei den Makromethoden (Beobachtungen von *Linzenmeier, Wastl*). Das Aufziehen gelingt stets leicht, da man ja durch die Mischung von 1 Teil Na-Citrat (= 25 mm) mit 4 Teilen Blut (= 100 mm) ein Gemisch hat, das einer Pipetten-Blutsäule von 125 mm entspricht, man aber zuletzt nur wieder 100 mm aufzieht, so daß ein Teil des Gemisches übrigbleibt.

[1] Zu beziehen durch die Firma H. Windler, Berlin N 24, Friedrichstr. 133a.

Von Wichtigkeit bei der ganzen Senkung ist, daß man hinreichend schnell arbeitet, damit keine Gerinnung eintritt, die unter Umständen erst wahrgenommen wird, wenn die bereits fertig eingestellte Blutsäule sich nicht zu senken beginnt, oder wenn Partikelchen von Agglutinaten hängen bleiben und sich langsamer als der Hauptteil senken. Dann ist das Resultat der Senkung nicht zu verwerten. Im allgemeinen ist die Grenze zwischen Plasmaschicht und roten Blutkörperchen scharf, oft findet man eine schmale weiße Schicht über der roten Säule, die von den Leukocyten herrührt, die sich natürlich ebenfalls mitsenken. Nur bei Blut mit hochgradiger Senkungsgeschwindigkeit ist die Grenze zwischen Plasma und roten Blutkörperchen nicht immer scharf.

Manche Autoren der Mikromethoden spülen vor dem Einlaufenlassen des Blutes die Pipetten mit Na-Citrat durch, damit nicht so leicht Gerinnung eintreten kann. Abgesehen davon, daß bei gut lufttrockenen Pipetten das Blut infolge der Capillarattraktion so rasch und kontinuierlich spontan einläuft, daß bei schnellem und geschickten Arbeiten eine Gerinnung nicht zu fürchten ist, sind sich manche Autoren auch noch nicht klar *(Haselhorst, Müller-Scheven)*, ob durch das vorherige Durchspülen bei den Mikropipetten nicht eine wirksame Änderung des Mischungsverhältnisses 1 : 4 zwischen Citrat und Blut eintritt, die notwendigerweise eine Änderung der Senkungsgeschwindigkeit nach sich ziehen würde, da stärkere Verdünnungen eine Verminderung der Senkungsgeschwindigkeit bewirken. *Haselhorst* hat berechnet, daß nach vorherigem Durchspülen der Mikropipetten mit Na-Citrat das Mischungsverhältnis 1 : 4 in 1 : 2,6 verändert wird, was allerdings von *Müller-Scheven* abgelehnt wird. Die Höhe der Konzentration der verwendeten Lösungen Na-Citrat ist nach den Untersuchungen von *Westergren* für den Ablauf der Senkungsgeschwindigkeit praktisch ohne Belang, so daß es gleichgültig ist, ob zur Senkung eine 5%ige oder eine 3,8%ige Lösung benutzt wird.

Wir haben nun die Mikromethode nach *Pantschenko an über 250 gesunden Säuglingen*, 50 gesunden Kindern jenseits des 1. Lebensjahres und 10 gesunden Erwachsenen (Männer und Frauen) nachgeprüft. Dabei fanden wir, um dies vorweg zu nehmen, *eine völlige Übereinstimmung mit den Werten der Makro-Westergren-Methode bei den Erwachsenen und Neugeborenen*. Wir fanden bei den Erwachsenen Stundenwerte von 2—4 mm für den Mann und 4—7 mm für die Frau [1]. Bei der Nachprüfung der Werte für die Neugeborenen konnten wir einen deutlichen Unterschied im Verhalten der Senkung bis zur 4. Lebenswoche und nach der 4. Lebenswoche feststellen. (Vgl. die folgende graphische Darstellung, welche die gefundenen Einzelwerte wiedergibt. Die Kurve der Mittelwerte wurde ohne Berücksichtigung der extrem-seltenen Einzelwerte, bei welchen besondere Faktoren [s. unten] mitspielen, bestimmt.)

In den ersten 4 Lebenswochen beträgt der durchschnittliche Stundenwert 1—3 mm. Die langsame Senkung der Neugeborenen ist eine schon lange bekannte Tatsache. Sie findet sich *übrigens auch im Nabelschnurblut*, im Gegensatz zur beschleunigten Senkung in den letzten Monaten der

[1] Die Ablesung nach *Westergren* erscheint aus allgemeinen Gründen die zweckmäßigere. Da eine Geschwindigkeit gemessen werden soll und eine solche im täglichen Leben fast stets als zurückgelegte Wegstrecke in der Zeiteinheit angegeben wird, erscheint diese Ablesung sinnvoller als die Zeit, welche zum Zurücklegen einer bestimmten Wegstrecke gebraucht wird *(Linzenmeier)*. Die letztere Art der Ablesung hat sich nur im Sportsleben, in der Physik nirgends eingeführt.

Schwangerschaft. Schon *György* (1921) fiel die starke Suspensionsstabilität bei den Neugeborenen auf. Er führte sie damals auf eine Verminderung des Cholesteringehalts des Neugeborenenblutserums zurück. *Hille* erklärt die langsame Senkung mit einer Verminderung der Globulinfraktion im Plasma des Neugeborenen, während die Albuminwerte zunehmen. *Stern* leitet die Verhältnisse beim Neugeborenen und Säugling aus einer Änderung der H^+-Konzentration im Blute ab. Am Anfange findet er Acidose und dementsprechend Verlangsamung, später Verschiebung der Blutphase nach der alkalotischen Seite, entsprechend der Erhöhung des Phosphatspiegels und damit Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit. Schließlich führt *Linzenmeier* auch noch die Polyglobulie des Neugeborenen an. Jedoch ist es wahrscheinlich, daß dieser

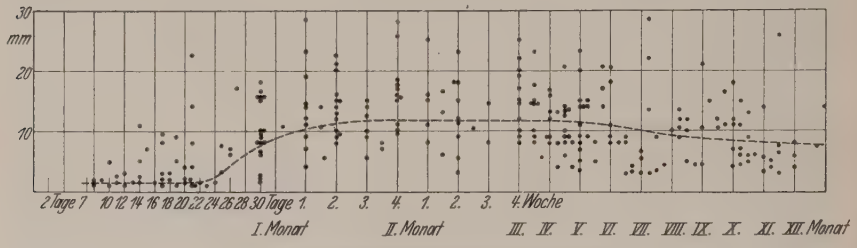


Abb. 1. Einstundenwerte im 1. Lebensjahr.

Faktor nur in den ersten Tagen des Neugeborenen eine Rolle spielen kann, da wir ja eine Verlangsamung bis zum ersten Lebensmonat gefunden haben. Wir können die Untersuchungen *Lederers* nicht bestätigen, die erst nach 2 Monaten nach der starken Senkungsverlangsamung des Neugeborenen die stärkere Beschleunigung des Säuglings- und Kleinkindesalters findet, während nach unseren Ergebnissen diese Beschleunigung nach 4 Wochen erreicht ist.

Bereits nach dem 1. Monat stellen sich bei unseren Senkungen Werte von etwa 6—18 mm nach 1 Stunde ein. Diese Durchschnittswerte halten sich etwa *bis zum 6. Monat. Danach* tritt eine *geringe Verminderung der Senkungsgeschwindigkeit* ein, die sich etwa durch die Werte bis 15 mm charakteristisieren läßt.

Nun haben verschiedene Autoren für die einzelnen Altersstufen des Kindes auch verschiedene Werte genau angegeben, so *Dehoff* nach Makro-*Westergren* für $1^1/_2$ bis 4 Jahre 6—7 mm, für 3—6 Jahre 5—6 mm, 7—8 Jahre 3—4 mm, 9—14 Jahre 2—3 mm, *Lederer* dagegen bis $1^1/_2$ Jahre 14 mm, 2—4 Jahre 10 mm, 4—14 Jahre 8 mm. Wir konnten ebenso wie andere nach unseren Untersuchungen mit der Mikromethode nach *Pantschenko* eine so genaue Präzisierung der Senkungswerte für die verschiedenen Altersstufen nicht finden, sondern müssen uns begnügen, für die Zeit von einem halben Jahr an letztgenannte Werte von 5—15 mm anzugeben, die sich allerdings nach dem Pubertätsalter zu den niedrigeren Werten nähern. *Aroni,* der, soweit uns bekannt ist, als einziger bisher die Mikromethode nach *Pantschenko* nachgeprüft und veröffentlicht hat, fand für die Neugeborenen ungefähr

dieselben Werte, gibt jedoch eigentümlicherweise für die Zeit vom 1. Monat bis zum 1. Lebensjahr als oberen Grenzwert 4 mm an, für Kinder von 7—15 Jahren fand er Werte von 5—10 mm.

Bei den Senkungen des Säuglings, weniger bei denen des späteren Kindesalters findet sich eine nicht wegzuleugnende *Streuung der Werte*, die individuell meist nicht konstant ist, jedoch, wenn sie zuweilen konstant vorkommt, auf irgend einen nicht ohne weiteres zu erfassenden individuell gebundenen Faktor zurückgeführt werden muß. Vielleicht spielt auch die leichte Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems beim Kinde eine bedeutende Rolle für die nicht nur im Säuglings-, sondern auch im späteren Kindesalter so verschiedenen Senkungswerte. Andererseits kennen wir ja heute noch nicht alle die Senkung beeinflussenden Faktoren trotz zahlreicher und intensivster Forschungsarbeiten. Es ist ja bekannt, daß der Senkungsvorgang nicht der Ausdruck einer einfachen Zustandsänderung des Blutes ist, sondern sich aus *vielen Einzelfaktoren* zusammensetzt. Dem *Plasma* als Suspensionsmittel kommt die Hauptbedeutung beim Senkungsvorgang zu und in ihm sind fast alle Senkungskomponenten enthalten. Dies beweist die Tatsache, daß Blutkörperchen von einem normal senkenden Blut in dem Plasma eines schnell senkenden Blutes sich auch schnell senken und ebenso umgekehrt. Wir kennen auch den großen Wert, den die Eiweißkörper des Plasmas für die Senkung besitzen. Maßgebend für den Ablauf der Senkung ist dabei weniger das Gesamteiweiß im Plasma, als vielmehr der Anteil der verschiedenen Eiweißfraktionen am Gesamteiweiß. So bedingt die Vermehrung der grobdispersen Eiweiße Fibrinogen und Globulin eine Verminderung der Suspensionsstabilität und somit Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, während sich bei vermehrtem Albumingehalt die Suspensionsstabilität erhöht.

Im Zusammenhang mit den kolloidalen Verhältnissen der Eiweißkörper steht die *Viscosität* des Suspensionsmittels in dem Sinne, daß diese in Abhängigkeit vom Dispersitätsgrad der Plasmakolloide steht, so daß nach dem oben Gesagten verständlich wird, daß mit zunehmender Viscosität die Senkungsgeschwindigkeit zunimmt. Ein anderer Faktor ist die elektronegative *Ladung der Erythrocyten*, die durch ihre gleichnamige Ladung die Suspensionsstabilität aufrechterhalten. Die elektropositiv geladenen Eiweißkörper Fibrinogen, Globulin und Albumin wirken in verschieden starkem Maße auf die Erythrocyten ein.

Dann sei weiter kurz an die Bedeutung der H^+-*Konzentration des Blutes* erinnert, die, je nachdem sich die Phase des Blutes nach der alkalischen oder acidotischen Seite verschiebt, eine Änderung der Senkungsgeschwindigkeit herbeiführt. Damit erklärt *Stern* auch — wie wir oben hörten — die enorm langsame Senkung der Blutkörperchen bei Neugeborenen und die relative Beschleunigung der Senkung bei Säuglingen jenseits des ersten Monats. Für die Änderung der H^+-Konzen-

tration kommen aber nicht nur Säuren und Basen, sondern auch Salze in Betracht, so daß auch diese für die Senkungsgeschwindigkeit einen allerdings nicht ohne weiteres gesetzmäßig zu erfassenden Einfluß ausüben. Schließlich spielt auch der CO_2- und O_2-Gehalt des Blutes eine Rolle bei der Senkung, indem CO_2-Vermehrung senkungshemmend wirkt, während O_2-Anreicherung die Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt. Bei Erhöhung des *Hämoglobingehaltes* der roten Blutkörperchen findet sich ebenfalls Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit und ebenso umgekehrt bei vermindertem Hämoglobingehalt verlangsamte Senkung.

Endlich soll noch auf die Abhängigkeit des Senkungsvorganges von der *Zahl der Erythrocyten* hingewiesen werden. Wir finden ganz deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Tierbluten: Es senken die Tierblute mit größerer Erythrocytenzahl wie Rind, Hammel, Meerschweinchen bedeutend langsamer als die mit geringerer Erythrocytenzahl. Entsprechende Verlangsamung des Senkungsvorganges erhalten wir dementsprechend auch bei der Polycythämie des Menschen. Soviel sei über die senkungsbeeinflussenden Faktoren gesagt, von denen wir sichere und gesetzmäßige Einflüsse auf die Senkung der roten Blutkörperchen feststellen können. Viele Untersucher jedoch führen noch *andere Momente* zur Klärung der verschiedenen *Änderungen* der Senkungsgeschwindigkeit an, denen sie ebenfalls großen Wert beimessen, so z. B. die Lipoide des Blutes, Cholesterin und Lecithin, die Oberflächenspannung, das Volumen und das spezifische Gewicht der Erythrocyten. Jedoch sind diese Faktoren im Verhältnis zu den oben erwähnten von untergeordneter, zum Teil auch ungenügend geklärter Bedeutung, so daß wir hier im Rahmen dieser Arbeit nicht darauf eingehen wollen.

Uns kam es nur darauf an, zu zeigen und daran zu erinnern, wieviel Faktoren die Senkungsgeschwindigkeit beeinflussen können, ohne daß wir damit die theoretischen Möglichkeiten des Senkungsphänomens erschöpfend berücksichtigt hätten, wie wir ja bei weitem noch nicht genügend Kenntnisse über die Blutkörperchensenkung besitzen, so daß wir auch über die Ursachen der relativ großen Streuung der Senkungswerte im Kindesalter außer jenen oben angedeuteten und erwogenen Möglichkeiten doch noch sehr im Unklaren sind und weitere Forschungen in dieser Richtung zu begrüßen wären.

Zusammenfassung.

1. Die *Mikromethode von Pantschenko* gibt mit der Makro-*Westergren*-Methode gute übereinstimmende Ablesungswerte und *eignet sich* daher *gut für Untersuchungen im Kleinkindesalter.*

2. Die an 250 gesunden Kindern des ersten Lebensjahres ermittelten Senkungswerte werden in einer Kurve wiedergegeben.

3. Die *3 Perioden* (Neugeborener, junger, älterer Säugling) zeigen gewisse *Unterschiede der Werte*, besonders deutlich ist die *Beschleunigung*

nach dem 1. Monat im Gegensatz zur *stark verlangsamten Senkung des Neugeborenen.*

4. Vergleich der vom Verfasser gefundenen Werte mit denen anderer bekannter Methoden etwa der gleichen Lebenszeit ergibt:

	Neugeborene	bis 6. Monat	bis 14. Jahr	Erwachsener	
				♀	♂
Westergren	1 mm	7—14 mm	8—10 mm	4—7 mm	1—3 mm
Linzenmeier	24—48 Std.	115′	190′—210′	200′—350′	600′
Pantschenko (Verfasser)	1—3 mm	6—18 mm	5—15 mm	4—7 mm	2—4 mm

Literaturverzeichnis.

Aroni: Zbl. Kinderheilk. **21**, 293. — *Brock:* Biologische Daten für den Kinderarzt. — *Dehoff:* Dtsch. med. Wschr. **1923**, 579. — *György:* Münch. med. Wschr. **1921**, 808. — *Haselhorst:* Dtsch. med. Wschr. **1927**, 325. — *Hille:* Mschr. Kinderheilk. **28**, 137. — *Hoecker:* Münch. med. Wschr. **1931**, 1556. — *Katz* u. *Leffkowitz:* Erg. inn. Med. **33**, 266. — *Kaufmann:* Klin. Wschr. **1924**, 1790. — *Kowarski:* Klin. Wschr. **1931**, 1863. — *Landau:* Amer. J. Dis. Childr. **45**, 691. — *Langer* u. *Schmidt:* Z. Kinderheilk. **41**, 72. — *Lederer:* Mschr. Kinderheilk. **27**, 608. — *Linzenmeier:* Münch. med. Wschr. **1925**, 5; **1934**, 174. — *Pantschenko:* Pediatr. (russ.) **1926**. — *Poindecker:* Dtsch. med. Wschr. **1927**, 326. — *Schierlitz:* Münch. med. Wschr. **1930**, 356. — *Stern:* Mschr. Kinderheilk. **29**, 464. — *Stolzenbach:* Dtsch. med. Wschr. **1927**, 141. — *Westergren:* Erg. inn. Med. **26** (1924). — *Wolf:* Mschr. Kinderheilk. **29** 137.

Greifswald, Univ.-Kinderklinik.

Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen.

(Bemerkungen zur gleichlautenden Arbeit von Beumer und Peters in dieser Zeitschrift.)

Von

Walter Heymann und **Elisabeth Maier.**

(Eingegangen am 18. Januar 1934.)

In einer früheren Arbeit [1] haben wir die Befunde von *Beumer* und *Soecknick*, die ursprünglich an 2 Säuglingen erhoben worden waren, nicht bestätigen können: Befunde, die aussagten, daß Alkaligaben die Acetonkörperausscheidung bei Säuglingen verfrüht und verstärkt.

Beumer und *Peters* werfen uns in ihrer Entgegnung vor, ihre Versuchsanordnung nicht eingehalten zu haben. Diesen Vorwurf müssen wir als nicht zutreffend aus folgenden Gründen ablehnen: Nachdem wir jedweden Einfluß alkalischer Salze auf die Acetonausscheidung sowie auf den Acetongehalt des Blutes bei Kleinkindern wie bei Säuglingen, bei normaler Kost wie bei kohlehydratarmer, aber eiweiß- und fetthaltiger Kost in eingehenden Untersuchungen vermißten, gingen wir zu der von *Beumer* und *Soecknick* ursprünglich angewandten Teediät über. Der einzige Unterschied der Versuchsbedingungen, der sich nach den vorliegenden Daten demnach feststellen läßt, besteht in diesen Fällen darin, daß wir nicht, wie *Beumer* und *Soecknick*, nur 8,0 g $NaHCO_3$ als Tagesdosis, sondern 10,0 g $NaHCO_3$ anwandten, und daß wir ferner die Vorbehandlung mit diesem Salz nicht nur auf 2 Tage beschränkten, sondern bis zu 6 Tagen ausdehnten. Eine Erklärung für die Unstimmigkeit der Resultate ist in diesen Unterschieden unmöglich zu finden. Sie waren im Gegenteil nur dazu geeignet, die Ergebnisse von *Beumer* und *Soecknick* faßbarer zu gestalten.

Als wesentlicher erscheint uns aber, daß das Auftreten der Acetonurie, mit und ohne Alkaligaben *an ein und demselben Kinde* verfolgt und verglichen wird. Bei der bekannten, und von Kind zu Kind so außerordentlich stark wechselnden Neigung zur Ketose, ist der *Vergleich verschiedener Individuen*, wie ihn *Beumer* und *Peters* vorgenommen zu haben scheinen, gewagt und unsicherer. Um so mehr als das positive Resultat von *Beumer* und *Peters* darauf beruht, daß von 7 Säuglingen bei Alkalizufuhr nur bei 4 die Ausscheidung 1—$1^1/_2$ Stunden früher festgestellt werden konnte als bei den am frühesten reagierenden Kontrollkindern, und daß ferner nur in einem einzigen Fall quantitative Bestimmungen vorgenommen wurden. Selbst bei negativem Ausfall der Ringprobe haben wir in allen 3 Fällen quantitative Bestimmungen in 100 ccm Harn vorgenommen.

[1] *Heymann, Walter* u. *Elisabeth Maier:* Kinderheilk. **1933.**

Wir können aus all diesen Gründen eine Revision unserer Ansicht auf Grund der Mitteilung von *Beumer* und *Peters nicht* vornehmen und müssen unsere durch die verschiedensten Versuchsanordnungen, sowie durch Blut- wie Harnanalysen gesicherte Anschauung aufrechterhalten, nach der sowohl *bei Säuglingen wie bei Kleinkindern durch Zufuhr von Alkalien keine wesentliche Beeinflussung des Acetonkörperstoffwechsels erreichbar ist.*

Beumer und *Peters* widersprechen weiterhin den Versuchen, die wir mit *Adrenalin* anstellten. Sie fanden nämlich, daß unter Adrenalin Spuren von Aceton im Harn auftreten können und verbinden anscheinend eine Kritik unserer Versuche mit der Feststellung, daß „es allerdings hierbei in manchen Fällen genaueren Hinschauens bei Anstellung der Acetonprobe (Ringprobe) bedarf, da die Acetonurie nur gering und flüchtig sein kann".

Den Autoren ist es entgangen, daß unsere Resultate ausschließlich auf Acetonbestimmungen im Blut beruhen. Da der Ausfall der Versuche von vornherein als gering zu erwarten war, schien uns dieser Weg exakter als der qualitative Nachweis im Harn, und es ist wohl kaum zu leugnen, daß eine durch Adrenalin verursachte Acetonurie sich durch den Nachweis einer Hyperketonämie hätte sichern lassen müssen. Wir konnten dies aber in 3 Fällen *nicht* finden! Wir haben fernerhin nicht den Einfluß des Adrenalins im Zustand der Hungerketose studiert, sondern haben unsere Untersuchungen morgens an nüchternen Kindern, nach der üblichen Nahrungskarenz der Nacht, im 3.—.4 Stunden-Versuch angestellt.

New York, 100 West Kingsbridge Road.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg. — Vorstand: Prof. Dr. *Rietschel*.)

Über die Inkubationszeit des Icterus infectiosus.

Von

Dr. **Lydia Gerlach.**

(Eingegangen am 11. Januar 1934.)

Wir hatten kürzlich Gelegenheit, bei fünf Kindern *einer* gesunden Familie einen Icterus infectiosus zu beobachten. Die Infektionsquelle blieb unbekannt. Weder im Hause noch in der Nachbarschaft sollen Fälle von Ikterus vorgekommen sein.

Zuerst erkrankte die 5jährige Martha M. am 27. 8. 33 mit Fieber, starkem allgemeinen Ikterus und farblosen Stühlen. Jedoch soll sie schon einige Tage nicht wohl gewesen sein, so daß der Beginn der Erkrankung etwa auf den 23. 8. zu setzen ist. Nach 10 Tagen war das Kind völlig geheilt. Die zweite Schwester Gretel M., 11 Jahre alt, erkrankte am 3. 9., also 11 Tage nach der Schwester, mit Fieber, Erbrechen, rechtsseitigen Leibschmerzen und wurde am nächsten Tage wegen Appendicitisverdacht operiert. Am Appendix jedoch wurden entzündliche Erscheinungen nicht festgestellt. In den nächsten Tagen trat Leberschwellung auf und am 10. 9., also 18 Tage nach der Erkrankung von Martha, wurde das Kind leicht ikterisch und entleerte einen farblosen Stuhl. In den nächsten Tagen nahm der Ikterus noch zu, nach einer Woche war das Kind völlig geheilt.

Am 9. 9. wurde der 7jährige Willy M. wegen Diphtherieverdacht eingeliefert, der aber nicht bestätigt wurde. Das Kind hatte lediglich eine leichte Angina und war schon am nächsten Tage wieder wohl, erkrankte aber am 11. 9. von neuem plötzlich mit hohem Fieber, Erbrechen und Leibschmerzen, am 15. 9. Ausbruch eines allgemeinen Ikterus. 5 Tage später war das Kind völlig gesund.

Am 18. 9. kam das 4. Kind Bruno, 6 Jahre alt, mit leichtem Ikterus und Leibschmerzen in unsere poliklinische Sprechstunde. Die Gelbsucht war nach Angabe der Mutter am 17. 9. aufgetreten, aber schon einige Tage vorher habe das Kind über Leibschmerzen geklagt und sei nicht wohl gewesen, der Beginn wäre daher etwa auf den 13. oder 14. 9. zu setzen, also 20 Tage nach Erkrankung des ersten und 10 Tage nach Erkrankung des zweiten Kindes. Von welchem Kinde die Ansteckung tatsächlich erfolgt ist, kann mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Der Ikterus war leicht und dauerte nur wenige Tage.

Das letzte Kind der Familie Hans M. wurde am 30. 8. aus unserer Klinik entlassen, wo er 6 Wochen wegen Scharlach in Behandlung gewesen war; schon am 6. 9. wurde er mit Diphtherie wieder eingeliefert, war also nur 7 Tage mit seinen Geschwistern zusammen und muß in dieser Zeit infiziert worden sein. Aber erst am 5. 10., also 4 Wochen nach Einlieferung, erkrankte er mit hohem Fieber, Leibschmerzen und Erbrechen und 4 Tage später traten die ersten ikterischen Erscheinungen auf. Der Ikterus war bei ihm am stärksten und dauerte etwa 11 Tage. Das Bilirubin war im Serum bis 6,71 mg erhöht. Der Junge wurde völlig gesund entlassen.

Bei allen Erkrankten handelte es sich klinisch einwandfrei um einen einfachen Icterus infectiosus. Wie aus den einzelnen Berichten ersichtlich ist, schwankt die Inkubationszeit zwischen 10 und 36 Tagen, scheint aber in der Hauptsache um den 20. Tag herumzuliegen. Bei Gretel betrug sie wenigstens 10 Tage [1], bei Willy etwa 18 Tage, bei Bruno liegt sie zwischen dem 10. und 18., bei Hans zwischen dem 28. und 36. Tag. Unsere Beobachtungen entsprechen also den in der Literatur mitgeteilten. Es sei hier auf die kürzlich von *Lindquist* beschriebenen Fälle hingewiesen, bei denen eine Inkubationszeit von 19—42 Tagen gefunden wurde.

Übereinstimmend bei unseren sämtlichen Fällen ist der Beginn der Erkrankung mit einer präikterischen Phase, die sich in unbestimmten Krankheitserscheinungen, im allgemeinen aber in Unwohlsein, Erbrechen, Fieber äußert. Erst nach einigen Tagen bricht der eigentliche Ikterus aus, nachdem schon manchmal die Kinder sich wieder wohl fühlen. Bei unseren Fällen dauert die präikterische Phase zwischen 3 und 6 Tagen, *Nobécourt* beobachtete eine Spanne zwischen 2 und 10 Tagen.

Zusammenfassung.

Es werden 5 Fälle von Icterus catarrhalis infectiosus bei 5 Kindern einer gesunden Familie beobachtet, die nacheinander erkranken und alle gesund werden. Die Inkubationszeit schwankt, wenn wir als Beginn der Erkrankung die allgemeinen Krankheitserscheinungen setzen, zwischen dem 10. und 36. Tag, liegt im Durchschnitt um die 3. Woche. Die dem eigentlichen Ikterus vorausgehende präikterische Phase dauertet 3 bis 6 Tage.

Literaturverzeichnis.

Lindquist: Acta paediatr. (Stockh.) **14** (1932). — *Nobécourt* u. *Liège:* Ref. Zbl. Kinderheilk. **1932**, 706.

[1] Falls das Kind allerdings von der unbekannten Infektionsquelle, von der das erste Kind angesteckt wurde, infiziert sein sollte, dann wäre die Inkubationszeit nicht sicher anzugeben.

Würzburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Von der klinischen Abteilung des O.M.M.-Instituts des Mittel-Wolga-Bezirks, Samara. Direktor: *Kurson.*)

Gleichzeitiger Verlauf der epidemischen Meningitis mit Masern.

Von

I. Steuermann.

(Eingegangen am 12. Januar 1934.)

Schon bei der Bearbeitung des klinischen Materials von 1930 über epidemische Meningitis habe ich festgestellt [1], daß das Hinzutreten einer anderen Infektion — in 4 Fällen waren es Windpocken, in 1 Fall Windpocken und Scharlachfieber, in 5 Fällen Masern — den Verlauf der Krankheit jedenfalls nicht ungünstig beeinflußt hat. Bereits damals habe ich meine Aufmerksamkeit auf den gleichzeitigen Verlauf der epidemischen Meningitis mit anderen Infektionskrankheiten gerichtet. 1931 hatte ich Gelegenheit, 4 Fälle gleichzeitigen Verlaufs der epidemischen Meningitis mit Masern zu beobachten.

T. 9 Monate alt, am 22. 4. 31 in das Institut zur Behandlung eingeliefert. 13 Tage krank, ab und zu Erbrechen, Unruhe. Bei Einlieferung Fieber 38,3°, Hypertonie der Nackenmuskulatur, Pupillenreaktion aktiv. *Kernig*-Symptom schwach ausgeprägt, *Brudzinski*-Symptom fehlt. Der harte Milzrand tritt unter den Rippen hervor. Dyspeptischer Stuhlgang. In der Cerebrospinalflüssigkeit viel Meningokokken vorhanden, sowohl beim erstenmal, als auch bei den folgenden Punktionen. Am 1. 7. Masern. Nunmehr fließt die Cerebrospinalflüssigkeit unter schwachem Druck heraus, und die Anzahl der Meningokokken im Gesichtskreis übersteigt nicht fünf. Der Verlauf der Meningitis und der Masern ist ein milder. Leider mußte die Behandlung des Patienten abgebrochen werden, da er mit Rücksicht auf Familienverhältnisse aus der Anstalt entlassen werden mußte. Es konnte festgestellt werden, daß das Kind gestorben ist, es war aber nicht möglich, die näheren Umstände beim Tode zu ermitteln.

S. 2 Jahre alt, erkrankt am 17. 5. Am Vorabend ist er in einen 2 m tiefen Keller gestürzt. Am 20. 5. Fieberphantasien, Krämpfe, Aufschreie, unklare Psyche. Es sind 20,0 Cerebrospinalflüssigkeit entnommen worden, Meningokokken ließen sich jedoch nicht feststellen. Am 22. 5. Rigidität der Nackenmuskulatur, das Köpfchen etwas zurückgeworfen, *Kernig*- und *Brudzinski*-Symptom vorhanden. *Pirquet*-Reaktion negativ. Wegen der Feststellung eines Falles von Masern in der Abteilung wird vorbeugend 10,0 Mutterblut eingeführt. Am 25. 5. wird wieder Mutterblut eingeführt. Da die Meningitiserscheinungen fortdauern, wird zur cerebrospinalen Punktion gegriffen, wobei jedoch keine Meningokokken festgestellt werden. Am 8. 6. stieg das Fieber auf 38,9°. Es werden Masern festgestellt. Das Fieber und die Meningitiserscheinungen verschwinden, und nach 3 Tagen wird das Kind gesund aus der Anstalt entlassen. Nach unseren Erkundigungen ist das Kind gesund.

Sch. 1 Jahr, 3 Monate alt. Am 16. 11. 30 zur Behandlung eingeliefert. Fieber 39,9°, Erbrechen, Rigidität des Nackens, aktive Pupillenreaktion. In der Cerebro-

[1] *Steuermann, J.:* Zeitschr. zum Studium des Kleinkindalters **12**, Nr 1 (1932).

spinalflüssigkeit viel Meningokokken. Am 22. 11. verstärktes Erbrechen, träge Pupillenreaktion. Rigidität des Nackens, *Kernig*-Reaktion. Am 15. 12. ununterbrochenes Erbrechen, die Pupillen sind erweitert und reagieren träge, Rigidität des Nackens, *Kernig*-Reaktion. Das Kind kann nicht mehr sehen. Wegen Auftretens von Masern in der Anstalt wird bei allen Kindern vorbeugend Mutterblut eingeführt, außer bei diesem Kinde, und zwar aus bestimmten Gründen. Am 26. 12. Masern. Diffuse kleinblasige Lungengeräusche, dumpfer Herzschlag. Der Pulsschlag unter Norm. Erbrechen, Rigidität des Nackens. *Kernig*-Reaktion, Erblindung. Am 28. 12. kann das Kind wieder sehen und hat kein Erbrechen mehr. Familienumstände halber wird es aus der Anstalt entlassen, obwohl die Entlassung keinesfalls vorgesehen war, da in der Cerebrospinalflüssigkeit noch vereinzelte Meningokokken festgestellt wurden. Die Cerebrospinalflüssigkeit wurde 12 mal untersucht. Dabei wurden noch am 18. 12. viel Meningokokken und 1% Eiweißgehalt in der Cerebrospinalflüssigkeit festgestellt, während nach dem Hinzutreten von Masern der Eiweißgehalt nur noch zwischen 0,3% und 0,5% schwankte. Da die Familie verreiste, konnte über den weiteren Verlauf der Krankheit nichts ermittelt werden.

K. 3 Jahre alt. Am 27. 4. zur Behandlung eingeliefert. Hat Scharlachfieber, Grippe und Bronchialkatarrh überstanden, hat Malariaanfälle. Seit einer Woche krank: Erbrechen, Aufschreie, Kopfschmerzen, Fieberphantasien, Verstopfung. *Kernig*-Symptom und Rigidität des Nackens nicht scharf ausgeprägt. In der Cerebrospinalflüssigkeit sind Meningokokken festgestellt worden. Noch am selben Tage wird beim Kind Koplik festgestellt und am nächsten Tage Masernausschlag. Die Temperatur nimmt vom 24. 6. bis zum 26. 6. stufenweise ab. Der Ausschlag verschwindet. Im Laufe eines ganzen Monats bis zur Entlassung aus der Anstalt ist die Temperatur nicht gestiegen. Die Meningitiserscheinungen sind verschwunden. Es ist interessant, daß das Kind selbst dem Arzte erklärte: „Du hast mich einen ganzen Monat behandelt, und es hat mir nichts geholfen, die Masern aber haben geholfen," wobei die Großmutter des Kindes, die es pflegte, schüchtern gebeten hat, die Frechheit ihres Enkels nicht übel zu nehmen. Ich führe das an, um zu zeigen, daß nicht bloß objektiv, sondern auch subjektiv eine überraschende Wendung im Befinden des Kindes eingetreten war. Kurz vor der Entlassung wurde nochmals eine Punktion vorgenommen, wobei keine Mengingokokken festgestellt wurden. Serum wurde nicht eingeführt, da keines vorhanden war. Wegen ungünstiger Einwirkung der intralumbalen Urotropineinführung auf das Kind wurde sie nur einmal vorgenommen. Außer Punktionen und heißen Bädern bekam das Kind symptomatisch Brom und Veronal. Schon ungefähr 1 Jahr steht das Kind unter ärztlicher Aufsicht — es ist gesund und besucht einen Kindergarten.

Bei der Betrachtung dieser 4 Fälle gleichzeitigen Verlaufs der epidemischen Meningitis mit Masern ist folgendes hervorzuheben:

Beim Kind T. hat der Druck der Cerebrospinalflüssigkeit beim Hinzukommen von Masern stark abgenommen, die große Anzahl von Meningokokken hat sich vermindert bis auf fünf im Gesichtsfeld, es ist allgemein eine gewisse Besserung eingetreten. Jedenfalls haben die Masern den Verlauf der epidemischen Meningitis nicht ungünstig beeinflußt.

Beim Kind S. verlaufen die mutmaßliche Meningitis und die Masern leicht, jedoch lassen sich keine Schlüsse ziehen, da die Diagnose nicht bakteriologisch fundiert war.

Bei Sch. hat das Hinzutreten von Masern die große Anzahl von Meningokokken soweit vermindert, daß nur noch vereinzelte festzustellen

waren; der Eiweißgehalt in der Cerebrospinalflüssigkeit ist von 1% auf 0,3% gefallen. Die Hauptsache ist, daß das Kind wieder sehen konnte.

Der Fall K. ist am bezeichnendsten. Schon die Temperaturkurve weist darauf hin, daß die Maserninfektion ohne Zweifel die Meningitis coupiert hat. Das wird auch durch das Verschwinden der Meningokokken aus der Cerebrospinalflüssigkeit und das völlige Fehlen von Meningitiserscheinungen im Laufe eines ganzen Jahres bestätigt.

Diese Fälle, besonders der letzte, haben mich veranlaßt, auf jene Arbeitshypothese zurückzugreifen, zu der ich vor einigen Jahren in bezug auf den gleichzeitigen Verlauf des Fleck- und Rückfalltyphus gekommen bin.

Steht der Meningitiserreger im Widerstreit mit dem der Masern? Es ist möglich, daß es sich hier nicht so sehr um den Antagonismus der Erreger oder ihrer Gifte, als vielmehr um die entgegengesetzte Wirkung beider Infektionen auf das vegetative Nervensystem handelt. Wirkt ferner die hinzugetretene Maserninfektion nicht als Erregungstherapie, indem sie die Bildung von Antikörpern durch die Zellen des reticuloendothelialen Systems begünstigt? Es ist ferner möglich, daß die hinzugetretene Maserninfektion die hämatoencephalitische Schranke durchlässig macht und damit einen verstärkten Durchgang der im Blut gebildeten Meningitisantikörpern ermöglicht.

Der günstige gleichzeitige Verlauf der epidemischen Meningitis mit Masern, sowie der anderer zusammentreffender Infektionskrankheiten kann im komplizierten menschlichen Organismus nicht der Wirkung *eines* Faktors zugeschrieben werden. Die Wechselwirkungen sind mannigfaltig und verwickelt. Neben der unmittelbaren entgegengesetzten Wirkung der Erreger und ihrer Gifte spielt ohne Zweifel eine große Rolle die Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus, seiner verschiedenen Systeme, besonders der regulierenden: des vegetativen Nervensystems und des endokrinen Systems.

Die Wirkung äußert sich nach der Ansicht einiger Autoren als Erregungstherapie oder besteht in einer starken Aktivierung des zentralen Nervensystems durch das unmittelbar darin eingedrungenen Masernvirus oder ist dem Durchdringen der Meningitis-Antikörper durch die durchlässig gewordene hämatoencephalitische Schranke zu verdanken.

Samara, Klin. Abteilung des O.M.M.-Instituts.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath.*)

Über Atropin, Respiratio insensibilis und Atropinfieber beim Säugling *.

Von

Irmgard Howe.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1934.)

Ausgehend von der Beobachtung, daß manche Säuglinge nach therapeutischen Gaben von Atropinum sulfuricum mittlere bis hohe Temperaturen zeigen, die nach wenigen Stunden wieder zum Regelwert abfallen, ergab sich die Frage, auf welchen Mechanismen diese Temperaturerhöhung beruhe.

Die ersten Beobachtungen über Atropinfieber beim Säugling stammen von *Heim* [6]. Er gab Säuglingen, die an chronischen Ernährungsstörungen mit häufigen schleimigen Durchfällen litten, Atropin, um dadurch einen Einfluß auf die übermäßige Ausscheidung der Darmschleimhaut auszuüben. Dabei trat bei vier Säuglingen Fieber zwischen 38 und 40,5° C auf, das nach Fortlassen des Mittels in kürzester Zeit wieder zu normalen Temperaturen abfiel. *Heim* erklärt diese Atropinüberempfindlichkeit durch die schwere Atrophie der Kinder, bei der ihr gesamter lymphatischer Apparat mit atrophiert sei. Dadurch träte eine Störung der Regelung des Tonus des autonomen Nervensystems auf, wodurch dieses leichter gelähmt würde.

Genauere Untersuchungen über das Atropinfieber stellte dann *Benzing* [2] an. Er fand, daß die Atropinüberempfindlichkeit keine akute oder chronische Ernährungsstörung voraussetzt, sondern daß es konstitutionell atropinüberempfindliche Kinder gibt, ohne daß man diese einem bestimmten Konstitutionstyp einordnen kann. Vorübergehend tritt auch bei andern eine Toleranzschwäche unter wasserarmer konzentrierter Ernährung auf, so beim Pylorospastiker, der namentlich auch durch das häufige Erbrechen an Wasser verarmt. Auch *Benzing* [2] hält das Atropinfieber für zentral bedingt: Das im Blute kreisende unzersetzte Atropin greift als Parasympaticusgift an den vegetativen wärmeregulierenden Zentren an. Durch Lähmung des die Wärmebildung hemmenden Zentrums gewinnt die Wärmeproduktion die Oberhand. Da durch das Atropin auch die Schweißbildung gehemmt ist, so ist die Regulierung gegen Überhitzung besonders erschwert.

Weiter berichten *Alarcon* [1], *White* [14] und *Munns* [12] über das Auftreten von Fieber nach therapeutischen Atropindosen. Nach neueren Untersuchungen von *H. Schmidt* [13] können unter dem Einfluß von hohen Umgebungstemperaturen bei Säuglingen die in Atropinbehandlung stehen, Hyperthermien auftreten. Er hält es für unwahrscheinlich, daß es sich bei den beobachteten Hyperthermien lediglich um Atropinfieber handelt, da das Auftreten der hohen Fieberreaktion zeitlich mit hohen Außentemperaturen zusammenfiel. Er will auch die Frage nach der Entstehung des Atropinfiebers nicht näher erörtern. Er nimmt an, daß das Wärmeregulationsvermögen bei atropinisierten Säuglingen der erhöhten Belastung, die

* Diese Arbeit wurde durch eine Unterstützung der *Notgemeinschaften deutscher Wissenschaft* sowie der *Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft* ermöglicht, wofür auch an dieser Stelle der Dank ausgesprochen sei.

die hohe Außentemperatur bedingte, nicht gewachsen war und es dadurch zu den Hyperthermien kam.

Tatsächlich fanden *Edsall* und *Means* [5] sowie *Higgins* und *Means* [8] unter Atropin einen mäßigen Anstieg der Oxydationen, aber niemals in solchem Ausmaß, daß dadurch etwa Temperatursteigerungen zustande kommen könnten.

Die bisherigen Untersucher vermuteten hiernach die Ursache des Atropinfiebers in einer, freilich unbewiesenen, zentral bedingten Mehrbildung von Wärme. Es ist aber durchaus nicht notwendig, daß die Temperatursteigerung nach Atropingaben auf einer vermehrten Wärmebildung beruht. Ebensowohl könnte eine Störung der physikalischen Wärmeregulation vorliegen. Sie setzt sich, wie bekannt, einerseits aus Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung, andererseits aus Wärmeverlusten durch Wasserdampfabgabe (Perspiratio insensibilis) zusammen. Wird einer dieser Regulationsmechanismen in beträchtlichem Ausmaß gehemmt, so muß es zur Wärmestauung kommen, die ihrerseits, falls nicht die anderen Regulationen einspringen, zu Temperaturanstieg führt.

Es schien nun durchaus möglich, daß eine dieser Regulationsmechanismen, nämlich die Perspiratio insensibilis, durch Atropin beeinflußt würde.

Die Perspiratio insensibilis messen wir bekanntlich an dem „unmerklichen" d. h. nicht durch Harn und Stuhl erfolgenden Gewichtsverlust, der sich somit wesentlich aus dem Wasserverlust durch Haut und Atmung, zu einem geringen Teil auch aus dem Kohlensäureverlust mit der Exspirationsluft zusammensetzt. — Wir untersuchten 7 Säuglinge im Alter von 3 Wochen bis $5^3/_4$ Monate. Diese Kinder bekamen aus therapeutischen Gründen Atropingaben; aus diesem Grunde ist die Zahl der untersuchten Kinder auch so beschränkt. Es handelt sich um Kinder, deren Ernährungszustand ordentlich war, wenn sie auch zum großen Teil noch dystroph erschienen.

Versuchsanordnung. In einer Reihe von Vorversuchen wurde bei den Kindern 5—6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme in einem etwa 2stündigen Versuch der Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis des Kindes bestimmt; darauf wurden an den folgenden Tagen den Kindern therapeutische Gaben von Atropinum sulfuricum (0,3—1,1 mg) subcutan eingespritzt, worauf dann abschließend, wieder in der gleichen Versuchsanordnung der Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis bestimmt wurde.

Die Bestimmung der Perspiratio insensibilis erfolgte mit der Präzisions-Balkenwaage der Waagenfabrik Sauter-Ebingen (Württemberg), mit der innerhalb der Größenordnung der Körpergewichte solcher Kinder Gewichtsbestimmungen bis zu einer Genauigkeit von 0,05 g möglich sind. Die Versuche wurden in einem großen Raume ausgeführt, der sehr gleichmäßig temperiert war und eine durchschnittliche relative Feuchtigkeit von 40% hatte. Die Kinder erhielten 5—6 Stunden vor Beginn des Versuches ihre gewöhnliche Mahlzeit und dann bis zum Abschluß des Versuches nichts mehr. Nur einigen Kindern wurde $^1/_2$ Stunde vor Beginn des Versuches $^1/_2$ Tablette Adalin (0,25 g) in 20—30 g Tee gegeben. Wir wählten das Adalin um bessere Schlafwerte zu erhalten, nachdem wir uns durch besondere Versuche davon überzeugt hatten, daß es keine Veränderung der Perspiratio insensibilis hervorruft. Die Kinder wurden wie gewöhnlich angezogen und gewickelt, mit Jäckchen und Windeln die mindestens 12 Stunden im Versuchsraum gelegen hatten und sich so während dieser Zeit der dort bestehenden Luftfeuchtigkeit angepaßt hatten. Zur Vermeidung des Harnfehlers wurde ihnen ein Kölbchen vorgebunden. Während der ganzen Versuche wurde in keinem Fall Stuhl gelassen.

Das Kind wurde dann leicht mit einer Wolldecke zugedeckt in den Drahtkorb der Waage gelegt und so mit allem gewogen. Darauf wurde mit einer Stoppuhr die Zeit bestimmt innerhalb derer das Kind 1 g an Gewicht abnahm, beobachtet am Vorgang des Einspielens der Waagenzunge um den Nullpunkt. Der dabei entstehende Ablesungsfehler, der bei einer Schwingungszeit von 30 Sek. nur 5% des Wertes beträgt, kann in der Berechnung vernachlässigt werden, da er sich bei fortlaufender Ablesung noch verringert. Gleichzeitig wurden während der Zeit Bemerkungen über den Ruhezustand des Kindes niedergeschrieben. Für die Versuchsergebnisse wurden nur die Werte verwendet, bei denen sich das Kind in Ruhe befand, d. h. wo es schlief und höchstens ganz geringe Muskelbewegungen ausführte. Die Versuchsdauer betrug im Durchschnitt $1^1/_2$ Stunden, schwankend zwischen 1 und 2 Stunden. Während dieser Zeit hatten wir im Durchschnitt eine Schlafzeit von $^3/_4$ bis 1 Stunde, manchmal auch eine längere. Die Versuche wurden bei dem gleichen Kind jeweils zur gleichen Tageszeit ausgeführt, bei den verschiedenen Kindern allerdings auch zu verschiedener Tageszeit. Der Harn wurde, wie oben bereits erwähnt, in einem Gläschen aufgefangen, die Windeln blieben trocken oder wurden nur so wenig benäßt, daß ein grundlegender Fehler für die Perspiratio insensibilis durch die Harnverdunstung nicht zu befürchten ist.

Wir möchten von den 7 Versuchskindern nur einzelne ganz kurz gesondert aufführen um die Versuchsergebnisse zeigen zu können.

1. *Kind W. L.*, männlich, Alter $3^1/_2$ Monate, Gewicht 4680 g. In den Vorversuchen Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis schwankend zwischen 6,6 und 8,8 g, im Durchschnitt 7,5 g. Unter Atropingaben (0,6 mg) Abnahme der Perspiratio insensibilis auf 3,0—5,3 g, Durchschnittswert 4,5 g. Unter Atropingaben keine Fieberreaktion (Abb. 1).

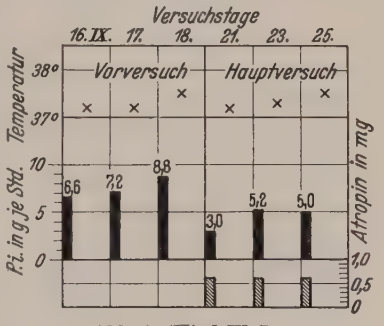


Abb. 1. (Kind W. L.)

2. *Kind L. F.*, männlich, Alter $3^1/_2$ Monate, Gewicht 4230 g. In der Vorperiode Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis schwankend zwischen 11,3 und 6,5 g, im Durchschnitt 8,5 g. Unter Atropingaben

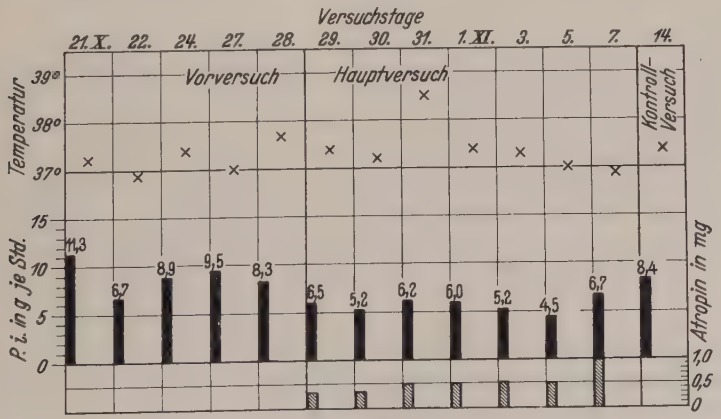


Abb. 2. (Kind L. F.)

(0,3—0,9 mg) Abnahme der Perspiratio insensibilis auf 4,5—6,7 g, im Durchschnitt 5,7 g. Unter Atropingaben einmal Temperatursteigerung auf 38,5° (Abb. 2).

3. *Kind R. W.*, männlich, Alter $4^1/_2$ Monate, Gewicht 3600 g. Perspirationsgröße an atropinfreien Tagen schwankend zwischen 11,3 und 13,1 g, im Durchschnitt 12,5 g. Unter Atropingaben (0,2—0,6 mg) Perspiratio insensibilis schwankend

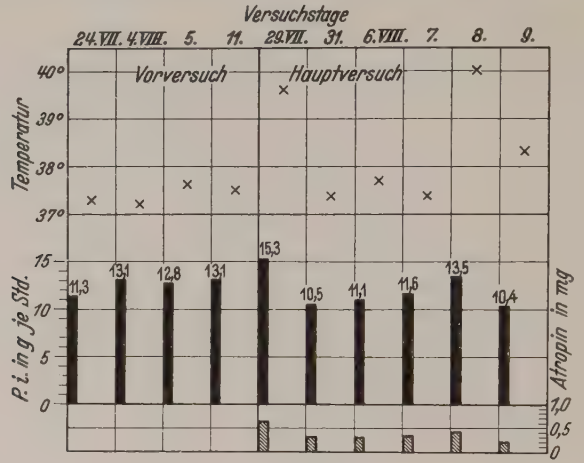


Abb. 3. (Kind R. W.)

zwischen 10,5 und 15,3 g, die hohen Perspirationswerte allerdings an Tagen, wo das Kind auf das Atropin mit Fieber von 40,3 und 40° reagierte. Beide Male war das Kind sehr unruhig, hat kaum oder gar nicht geschlafen, so daß die Werte nicht als Ruhewerte zu bewerten sind. Im übrigen zeigen die Werte unter Atropin eine deutliche Verringerung der Perspiratio insensibilis gegenüber den atropinfreien Tagen (Abb. 3).

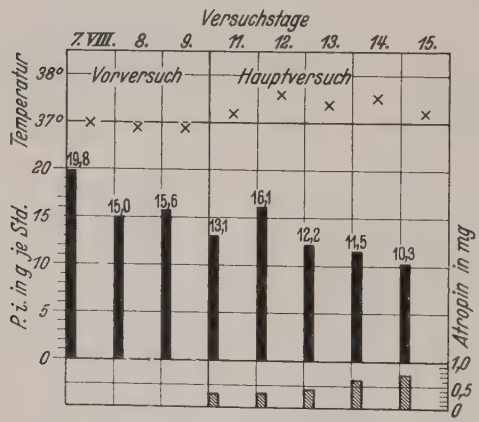


Abb. 4. (Kind S. M.)

4. *Kind S. M.*, weiblich, Alter $4^1/_4$ Monate, Gewicht 5050 g. In den Vorversuchen Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis schwankend zwischen 15,0 und 19,8 g, der Wert von 19,8 g allerdings nicht als voller Ruhewert anzuerkennen. Unter Atropin (0,3—0,7 mg) Abnahme der Perspiratio insensibilis auf 16,1 — 9,3 g, Durchschnittswert 12,5 g. Temperaturen liegen unter Atropin durchschnittlich um 0,5° höher als im Vorversuch (Abb. 4).

Bevor wir zusammenfassend über den Einfluß der Atropingaben auf die Perspiratio insensibilis beim Säugling sprechen, soweit unsere wenigen Versuche dies überhaupt erlauben, möchten wir erst kurz noch einige Bemerkungen über die Perspiratio insensibilis selbst beim Säugling machen: Vom Erwachsenen ist bekannt, daß der *Ruhenüchternwert* der Perspiratio insensibilis beim gleichen Individuum eine völlig gleich-

bleibende Größe ist, die zum Grundumsatz in einer bestimmten, zeichnerisch darstellbaren Beziehung steht. Auch bei Steigerung des Umsatzes durch Arbeit, Nahrungsaufnahme oder krankhafte Zustände, ändern sich diese Beziehungen nicht. *Levine* und Mitarbeiter [10, 11] sowie *de Rudder* [3, 4] fanden auch beim Säugling eine weitgehende Gleichmäßigkeit der Ruhewerte, unabhängig vom Grundumsatz, entscheidend beeinflußt von Trinkmenge und Energiezufuhr. Wir fanden vor allem eine sehr starke Beeinflussung der Perspiratio insensibilis durch Erregung und Muskelarbeit, d. h. durch Strampeln und Weinen, wobei es zu einer Perspirationssteigerung von 100% und mehr kommen kann. Unsere Werte für die Perspiratio insensibilis liegen nun im Durchschnitt um 2—3 g niedriger als die Ruhewerte *de Rudders*, bezogen auf die Flüssigkeitsmenge, die das Kind am Tage bekommt (Abb. 5).

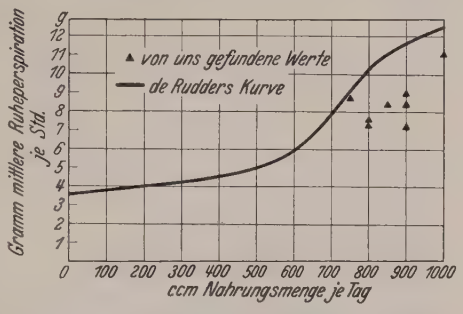


Abb. 5. Abhängigkeit der mittleren Ruheperspiration von der täglichen Nahrungsmenge. (Nach *de Rudder*).

Es handelt sich aber bei unseren Werten um Ruhewerte, die 4 bis 6 Stunden nach der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme gefunden werden, während *de Rudder* keine Nüchternwerte untersuchte. Trotz *de Rudders* Annahme, daß „im Anschluß an eine Mahlzeit keineswegs ein erheblicher Anstieg der Perspiration erfolge", möchten wir unsere durchweg niedereren Werte doch dadurch erklären, daß unsere Kinder nüchtern waren: Ebenso wie man beim Erwachsenen eine Abhängigkeit von der Flüssigkeitsaufnahme sieht, wird es auch beim Säugling der Fall sein. Die Gleichmäßigkeit der Werte für die Perspiratio insensibilis beim Säugling können wir nicht bestätigen: Wir fanden an den einzelnen Tagen große Schwankungen, trotzdem die ersten 10—20 Min. der Schlafperiode wegfielen, wenn ihr Wert höher lag. Daß vorherige Körperbewegungen auch dann noch einen Einfluß auf die Perspiratio insensibilis haben, darf als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden. Wir fanden aber nicht nur Schwankungen an den einzelnen Tagen, sondern auch während der gleichen Schlafperiode.

Irgendwelche methodische Fehler suchten wir aufs sorgfältigste auszuschließen. Wie weit uns das aber gelungen ist, wagen wir nicht zu entscheiden. Auf eine wesentliche Fehlerquelle, die offenbar *de Rudder* entgangen ist, möchten wir hinweisen: Die Wägung der Wäsche allein, ohne das Kind, zu Beginn und am Ende des Versuches gibt außerordentliche und ganz ungleichmäßige Schwankungen. Meist nahm sie an Gewicht zu. Bei einem Gesamtgewichtsverlust von 10 g betrug diese

Zunahme oft 2 g und mehr. Diese Gewichtszunahme der Wäsche ist in den Versuchen nicht in Rechnung gesetzt, da wir mit andern Untersuchern der Auffassung sind, daß sie für die Wärmebilanz nicht in Frage kommt, weil sie gewissermaßen dem Körper nicht verloren geht. Erfolgte dagegen eine Gewichtsabnahme der Wäsche, was übrigens seltener der Fall war, so mußte diese selbstverständlich in Rechnung gesetzt werden. Aber auch hiermit wird sicher unsere Abweichung von den Befunden *de Rudders* nicht geklärt.

Es scheint uns danach wahrscheinlich, daß unter gleichmäßigen Außenbedingungen die Perspiratio insensibilis beim schlafenden nüchternen Säugling überhaupt keine Konstante darstellt, sondern in weiten Grenzen schwankt. Die Ursache ist völlig unbekannt.

Tabelle 1.

	Kind	Ruhenüchternwert der Perspiratio insensibilis				Abnahme der Perspiratio insensibilis in % des Ausgangswertes
		ohne Atropin		mit Atropin		
		Durchschnittswert mg	Anzahl der Versuche	Durchschnittswert mg	Anzahl der Versuche	
5	E. H.	7,2	3	6,4	4	11
1	W. L.	7,5	3	4,5	3	40
2	L. F.	8,5	7	5,7	7	33
6	K. H.	9,0	6	7,9	10	12
7	O. S.	8,3	3	7,0	2	16
3	R. W.	12,5	4	10,9	4	13
4	S. M.	16,8	2	12,5	5	26

Und nun möchten wir noch kurz zusammenfassen, *welchen Einfluß wir von Atropingaben auf die Perspiratio insensibilis beim Säugling gesehen haben.*

Auch ohne Fieberreaktion kam es bei allen 7 Säuglingen unter Atropin zu einer Senkung der Ruhenüchternperspiration im Durchschnitt um 2,4 g, schwankend bei den einzelnen Kindern zwischen 0,8 und 3,9 g.

Bei einigen Kindern war unter Atropin eine geringe Steigerung der Tagesmaximaltemperatur um etwa 0,5° zu verzeichnen. Zu Fieberreaktionen ist es während unserer Versuche kaum gekommen. In den Fällen aber, wo wir unter Fieber untersuchten, waren die Kinder so unruhig, und wir bekamen nur so kurze Schlafperioden, daß die Werte nicht mit Sicherheit zu verwerten sind. Es läßt sich aber aus den Werten schließen, die etwa die Größe der Ausgangswerte haben, daß sie bei nötiger Ruhe sicher erhebliche Senkung der Perspiratio insensibilis aufweisen würden, da man ja die Zunahme der Perspiratio insensibilis durch Arbeitsleistung in Abrechnung bringen muß.

Bei unsern 7 Versuchskindern ist die Perspiratio insensibilis unter Atropin um 11—40%, im Mittel um 22% verringert. Da ihr Anteil an der Wärmeregulation beim Säugling wesentlich höher liegt als beim Erwachsenen, ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß diese Minderung zur Erhöhung der Körpertemperatur führen kann. Für gewöhnlich reichen die sonst noch vorhandenen Mechanismen, z. B. die oft intensive Hautrötung als Strahlungsförderer, zum Ausgleich aus, so daß trotz der gesenkten Perspiration die Temperatur nicht ansteigt.

Versagen aus irgendeinem Grund die Kompensationsmöglichkeiten, so muß es zum Fieber kommen.

In diesem Sinne lassen sich auch die eingangs erwähnten Versuche von *H. Schmidt* deuten, der bei hohen Außentemperaturen (also in unserm Sinn erschwerten Kompensationsmöglichkeiten) unter Atropin häufig Hyperthermien auftreten sah.

Das Atropinfieber beruht also möglicherweise zum Teil auf einer Erschwerung der physikalischen Wärmeregulation infolge verminderter Perspiratio insensibilis.

Zusammenfassung.

1. Die Bestimmung der Perspiratio insensibilis mit der Sauter-Waage ergibt am nüchternen Säugling unter gleichen äußeren Bedingungen, sowohl im Einzelversuch als auch beim Vergleich mehrerer Versuche am gleichen Kind stark schwankende Werte. Dieser Befund steht nicht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen *de Rudder*s, der allerdings nicht nüchterne Kinder, wie wir, untersuchte.

2. Durch Atropin werden die Mittelwerte der Perspiratio insensibilis des Säuglings um etwa 22% im Mittel gesenkt.

3. Es ist möglich, daß in dieser Senkung der Perspiration, die zu einer Einschränkung der physikalischen Wärmeregulation führen muß, eine entscheidende Bedingung für das Eintreten des Atropinfiebers zu suchen ist. Doch ist die Anzahl der Untersuchungen, die wir haben ausführen können, zu gering, um ein endgültiges Urteil über das Wesen des Atropinfiebers beim Säugling abgeben zu können, zumal wir nur bei einem Kinde Fieber auftreten sahen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Alarcon:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **28**, 82—91 (1930). — [2] *Benzing:* Mschr. Kinderheilk. **24**, 509 (1923). — [3] *de Rudder:* Z. Kinderheilk. **45**, 404 (1928). — [4] *de Rudder:* Z. Kinderheilk. **46**, 384 (1928). — [5] *Edsall* u. *Means:* Arch. int. Med. **14** (1914). — [6] *Heim:* Mschr. Kinderheilk. **15**, 361 (1919). — [7] *Heller:* Erg. inn. Med. **36**, 663 (1929). — [8] *Higgins* u. *Means:* J. exper. Pharmac. **7** (1915). — [9] *Jores:* Z. exper. Med. **71**, 170 (1930). — [10] *Levine, Wilson* and *Kelly:* Amer. J. Dis. Childr. **37**, 791—806 (1929). — [11] *Levine, Wilson* and *Kelly:* Amer. J. Dis. Childr. **39**, 917—929 (1930). — [12] *Munns:* J. amer. med. Assoc. **93**, 171 (1929). — [13] *Schmidt:* Mschr. Kinderheilk. **53**, H. 1/2, 125 (1932). — [14] *White:* Amer. J. Dis. Childr. **37**, 745 (1929).

Freiburg i. Br., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. med. *A. Eckstein*.)

Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blute bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum[1].

Von

Rudolf Herder.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. Februar 1934.)

Für die Beurteilung eines Diphtherieheilmittels wird seit langem neben den klinischen Beobachtungen das Verhalten des Antitoxintiters im Blute herangezogen. Bis zu einem gewissen Grade gilt das auch für die Frage der Diphtherieimmunität, wo etwa für die Prophylaxe entsprechend dem Schicktest auch der Antitoxinspiegel bewertet wird. Folgen wir z. B. den neuesten Ausführungen von *Degkwitz* [2], so formuliert er das Problem des Antitoxinspiegels im Blute folgendermaßen: „Eine aktive Immunität setzt sich aus einem kinetischen und einem potentiellen Faktor zusammen. Neben dem Blutantitoxin, das den kinetischen Anteil der Immunität darstellt, besitzt der Immune noch die Fähigkeit, rascher als der Empfängliche Immunkörper zu bilden und ins Blut zu werfen (potentielle Immunität). Wenn es nun aber auch denkbar ist, daß der kinetische Anteil gering und der potentielle sehr stark ausgebildet sein kann, so daß Infektionen wegen des geringen Antitoxintiters wohl haften können, wegen der abnorm raschen und reichlichen Antitoxinbildung aber so rasch abgedrosselt werden, daß sie unterschwellig verlaufen und die Bestimmung der Antitoxinkonzentration allein ein falsches Bild von der Höhe der Immunität geben könnte, wird ein gewisser Blutantitoxintiter in der Praxis als Indicator für das Bestehen einer ausreichenden Immunität verwandt."

Nachdem schon früher die experimentellen Untersuchungen von *Schick, Kassowitz* und *Busacchi* über die Beeinflussung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion mit gewöhnlichem Pferdeleerserum nachgeprüft wurden, und es sich dabei ergab, daß die Schickreaktion auch durch Normalserum zu unterdrücken oder wenigstens abzuschwächen ist (*Hottinger* und *Lorenz*), lag es nahe, weniger dem Antitoxin als vielmehr der unspezifischen „ergotropen" *(v. Gröer)* Reizwirkung des Serums die Erfolge der „verzettelten Dosierung" zuzuschreiben, etwa in dem Sinne, daß durch die wiederholte Injektion kleiner Serumdosen eine unspezifische Potenzierung der Heilserumwirkung stattfindet. Daß diese Annahme im Prinzip richtig war, konnte durch zwei parallel verlaufende Reihen bewiesen werden, wobei nach anfänglicher Diphtherieheilserumgabe sämtliche Patienten der ersten Reihe mit antitoxischem Serum weiterbehandelt wurden, während in der zweiten Reihe Leerserum zum

[1] Dissertation der medizinischen Fakultät Düsseldorf.

[2] *Degkwitz:* Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1933.

Nachspritzen verwendet wurde (*Hottinger* und *Toepfer*). Bei dieser Versuchsanordnung wurde, wie schon erwähnt, die erste Injektion mit antitoxischem Serum auch bei den Patienten der zweiten Reihe, die mit Leerserum nachbehandelt wurden, vorgenommen, da man aus Nachprüfungen der *Bingel*schen Versuche den Eindruck gewonnen hatte, daß im großen und ganzen das antitoxische dem antitoxinfreien Serum doch um ein geringes überlegen war. Als Ergebnis dieser verschiedenen Untersuchungen läßt sich zusammenfassend feststellen, „daß die günstige Wirkung der wiederholten Injektionen, wenn ein bestimmtes, relativ geringes Antitoxinquantum im Körper kreist, nicht so sehr auf den Antitoxingehalt zurückzuführen ist als auf den unspezifischen Reiz der parenteral einverleibten Eiweißkörper des Pferdeleerserums" (*Hottinger* und *Toepfer*).

Diese Untersuchungen erweitern also unsere Vorstellungen von der Wirkung der Serumbehandlung, ohne uns allerdings eine völlige Erklärung für den Wirkungsmodus zu geben. Der Annahme, die Heilwirkung des Normalserums könnte auf die in ihm enthaltenen ganz geringen Spuren von Antitoxin zurückzuführen sein, steht die vor kurzem erst von *Hottinger* in Zusammenarbeit mit *van Lockhorst* gemachte Feststellung gegenüber, daß sich mit Aolan, einem völlig antitoxinfreien Milcheiweißpräparat, ähnliche Heilerfolge bei Diphtherie erzielen lassen wie mit Pferdeleerserum. Es war daher naheliegend anzunehmen, daß durch den unspezifischen Reiz des Serums die Anregung zu einer aktiven Antitoxinbildung im Organismus gegeben werde, entsprechend den Anschauungen *v. Gröer*s, der auf die Möglichkeit einer Antitoxinmobilisierung durch aspezifische Eingriffe hinwies.

Ich versuchte nun, an Hand fortlaufender Untersuchungen des Antitoxintiters im Blute diphtheriekranker und mit Leerserum behandelter Kinder dieser Frage nachzugehen. Bekanntlich gelang es *Escherich* und *Klemensiewicz* (1893) durch Injektion von menschlichem Diphtherierekonvaleszentenserum bei Meerschweinchen eine gewisse kurzdauernde und geringe Immunität gegen Diphtherie zu erzielen. Diesen bemerkenswerten Beobachtungen, die kurz vor der Einführung des Diphtherieheilserums durch *v. Behring* veröffentlicht wurden, liegt die Verwendung des Serums von 2 Patienten zugrunde. Sie wurden im folgenden Jahr bestätigt durch Untersuchungen mit dem Serum von 5 weiteren Patienten. *Escherich* und *Klemensiewicz* schlossen daraus, daß die schützende Wirkung nicht dem menschlichen Blutserum als solchem zukomme, sondern erst durch das Überstehen des diphtherischen Infektionsprozesses erworben wird. In einem gewissen Gegensatz zu dieser Annahme gelang es aber kurz darauf *Abel* (1894) und ebenso *Orlowski* (1895) nachzuweisen, daß auch das Blutserum vieler Erwachsener die Fähigkeit besitzt, Meerschweinchen gegen Diphtherieinfektionen zu schützen. Im Serum von Diphtherierekonvaleszenten fanden diese Autoren in den ersten Tagen nach Ablauf der Krankheit — berechnet am Schwinden der Beläge —

die eben erwähnte Schutzwirkung nicht; erst vom 8.—11. Tage nach Ablauf der Krankheit war sie auch hier in der Mehrzahl der Fälle nachzuweisen. Einige Monate nach dem Überstehen der Diphtherie schien die Schutzwirkung wieder zu verschwinden, jedoch nicht bei allen Personen.

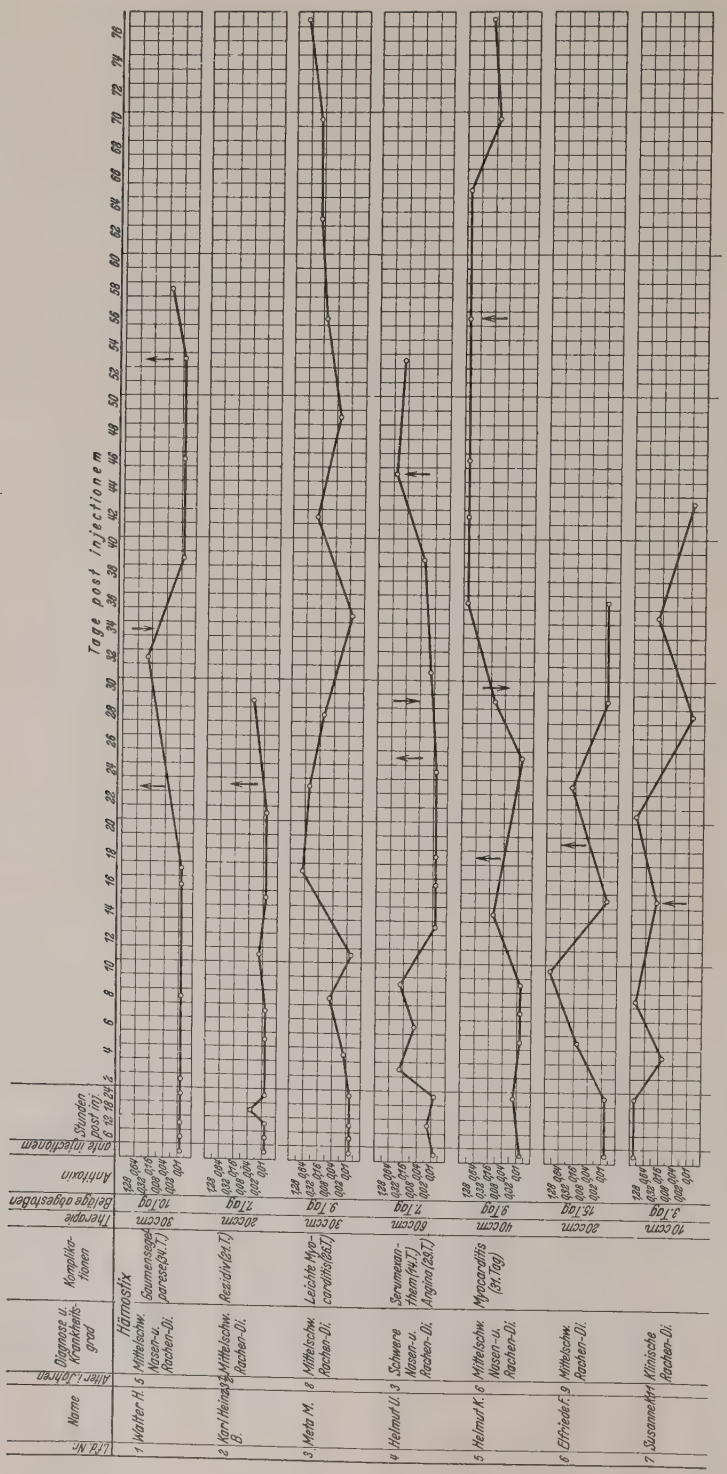
Diese Untersuchungen, die mit der *Ehrlich*schen Methode am Meerschweinchen durchgeführt wurden, sind aber nicht sehr genau, so daß feinere Schwankungen des Antitoxintiters damit nicht erfaßt werden konnten. Erst die Einführung des neuen intracutanen Antitoxinauswertungsverfahrens durch *Römer* ermöglichte es, das Verhalten des Antitoxinspiegels eingehender zu beobachten. So fanden *Karasawa* und *Schick* (1910) bei quantitativen Bestimmungen des Resorptionsverlaufes subcutan zugeführten Diphtherieserums vermittels dieser neuen Methode ein Ansteigen der Antitoxinwerte im Blute mit einem Maximum zwischen dem 3. und 4. Tage post injectionem und einem dann einsetzenden, anfangs steileren, später flacheren Absinken zum anfänglichen Wert. Außerdem beobachteten sie bei dem Fall 3 ihrer Arbeit vom 16. Tage an einen erneuten, diesmal allmählichen Anstieg, der bis zum 43. Tage zu einem Antitoxingehalt von über 0,8 A.E./ccm Serum führte. Das Ansteigen des Antitoxinspiegels im Blute deuteten sie als eine aktive Immunisierung infolge der überstandenen Diphtherie, analog den Befunden von *Escherich* und *Klemensiewicz*. Diese Untersuchungen, die übrigens später von vielen Seiten bestätigt und erweitert wurden (neuerdings wieder von *Weichsel*), sind für unsere Fragestellung von geringerer Bedeutung, da es sich ausnahmslos um Fälle handelt, die mit Diphtherieheilserum behandelt wurden, und infolgedessen ein Anstieg der Antitoxinwerte zu erwarten war. Dagegen verfolgten *Hamburger, Haidvogel* und *Siegl* mehrere Male den Antitoxintiter im Blute bei Spontanheilung der Diphtherie und kamen auf Grund ihrer Beobachtungen zu der Feststellung, daß es nach dem Überstehen der Diphtherie weder zu einem gesetzmäßigen Anstieg, noch zu einem gesetzmäßigen Absinken des Antitoxingehaltes kommt. Außerdem machten sie die Erfahrung, daß Individuen einmal schicknegativ, dann wieder schickpositiv sein können, und daß dieser Tatsache die zweite an die Seite gestellt werden kann, daß nämlich die Antitoxinauswertung bei demselben Menschen zu verschiedenen Zeiten sehr große Unterschiede ergibt. Der Antitoxintiter unterliegt also aus „spezifischen" und „unspezifischen" Gründen erheblichen Schwankungen.

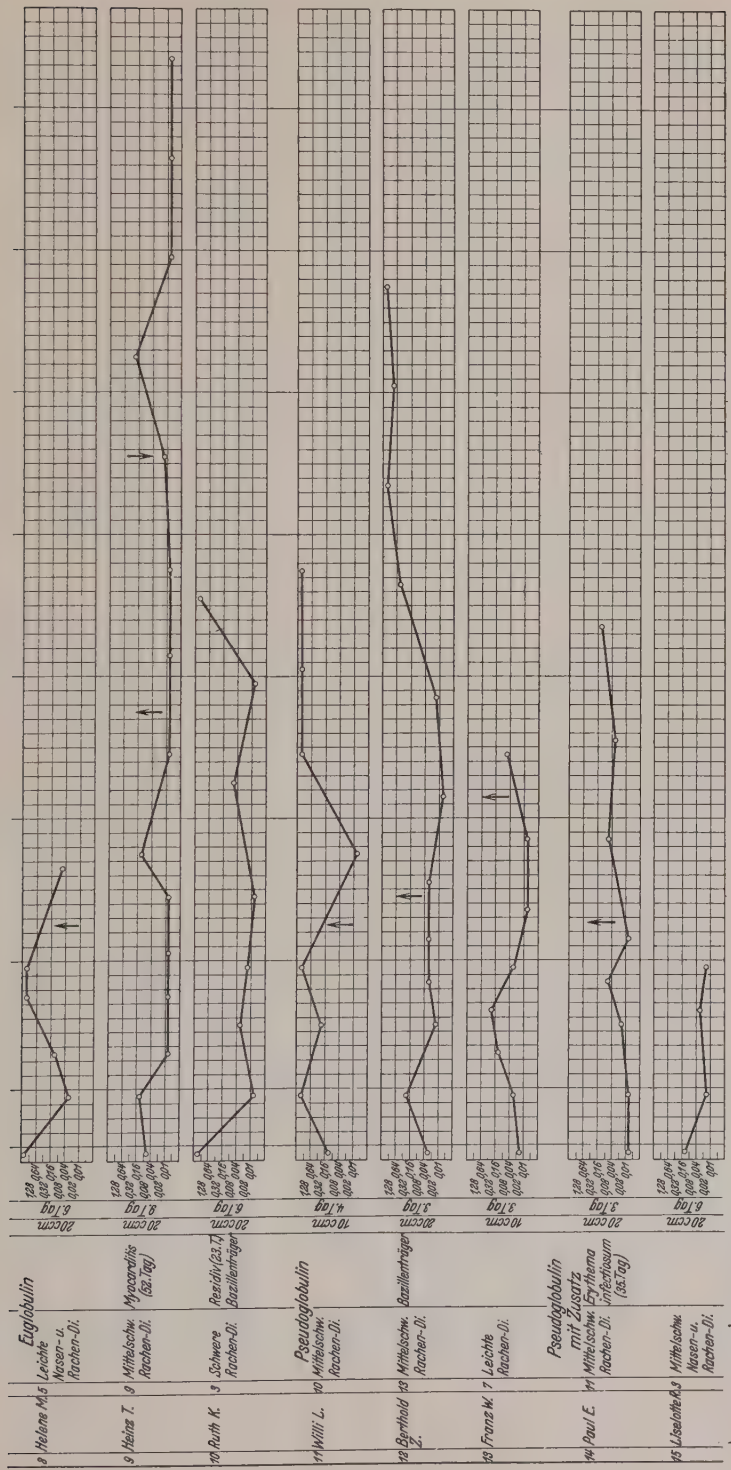
Während nun der Antitoxingehalt des Blutes nach Behandlung der Diphtherie mit Heilserum sowie bei Spontanheilung wiederholt verfolgt wurde, so findet man keine Angabe über Untersuchungen des Antitoxintiters bei Leerserumbehandlung der Diphtherie. Zwar hat *Lorenz* vor kurzem im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen über die Beeinflussung der Schickreaktion den Antitoxinspiegel im Blute nach Gaben von Pferdeleerserum bestimmt. Seine Befunde kommen jedoch für

unsere Fragestellung nach dem Wirkungsmechanismus des Normalserums bei der Diphtherieheilung insofern nur als ergänzend in Betracht, als sie bei Nichtdiphtheriekranken erhoben wurden.

Bei der Lösung der uns gestellten Aufgabe gingen wir so vor, daß wir von den im Frühjahr und Sommer 1933 in die hiesige Klinik eingelieferten Diphtheriekranken, ohne eine besondere Auswahl zu treffen, 15 Kinder lediglich mit Pferdeleerserum behandelten und dann in fortlaufenden Untersuchungen während des ganzen Krankenhausaufenthaltes den Antitoxintiter des Blutes nach der intracutanen Methode von *Römer* am Meerschweinchen verfolgten. Nachdem wir auf Grund einer eingehenden Anamnese sicher gehen konnten, daß die Patienten noch nicht mit Serum gespritzt worden waren, wurde vor der ersten Leerseruminjektion Blut zur Antitoxinbestimmung entnommen. Grundsätzlich nach 24 Stunden — bei vereinzelten Fällen auch schon nach 6, 12 und 18 Stunden — und im weiteren Krankheitsverlauf möglichst in 3 bis 8tägigen Abständen wurde die Antitoxinauswertung wiederholt. Als Leerserum verwandten wir, entsprechend den früheren Untersuchungen (s. *Hottinger*), Hämostix, und zwar bei 7 Patienten. Außerdem untersuchten wir die Wirkung fraktionierter Eiweißkörper aus Pferdeleerserum: Euglobulin (3 Fälle), Pseudoglobulin (3 Fälle) und Pseudoglobulin mit Zusatz (2 Fälle), die uns von dem Laboratorium der I. G. Farbenindustrie (Leverkusen) zur Verfügung gestellt wurden. Wir hatten anfangs gehofft, durch die Benutzung dieser verschiedenen Eiweißfraktionen vielleicht irgendwelche Unterschiede in der therapeutischen Wirkung feststellen zu können, wir sind jedoch dazu nicht in der Lage, da das Material zu klein ist. Betreffs der Dosierung wurden 10 ccm Leerserum den in 10 ccm Heilserum enthaltenen 4000 I.E. gleichgesetzt. Im übrigen richteten wir uns in dieser Hinsicht nach der Schwere des einzelnen Falles und spritzten so lange in kleinen Dosen (5—10 ccm) nach, bis aus der Begrenzungsröte, bzw. anderen klinischen Anzeichen die Heilungstendenz der lokal entzündlichen Prozesse eindeutig hervorging.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen sei in Form einer sämtliche Fälle umfassenden kurvenmäßigen Zusammenstellung den weiteren Ausführungen vorangestellt *(s. Anlage)*. Die Betrachtung unserer Kurven zeigt zunächst, daß bei 7 von den 15 Kindern der Antitoxingehalt des Blutes *vor* der Leerseruminjektion unter 0,01 A.E./ccm liegt, bei vier Patienten (Fall 9, 11, 12 und 13) hält er sich in mittleren Grenzen, und 3mal (Fall 7, 8 und 10) beträgt er sogar mehr als 1,28 A.E./ccm. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich bei Susanne K. (Fall 7) nur um eine klinische Diphtherie ohne nachweisbaren Bacillenbefund in Nase oder Rachen handelte, so daß wir diesen Fall weder hier noch im Verlaufe unserer weiteren Besprechungen als beweisend verwerten können. Die beiden anderen Kinder waren zu Hause erst einen Tag krank, die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung durch die Krankheit


Tage post injectionem
Lfd. Nr.
Name
Alter i. Jahren
Diagnose u. Krankheitsgrad
Komplikationen
Therapie
Belege abgestoßen
Antitoxin
Stunden post inj.
Serie injiciert am
1 Walter H. 5 Mittelschw. Nasen-u. Rachen-Di. Hämostix Saumensegg. Parese (9t. T.) 30 ccm 10. Tag
2 Karl Heinz B. 4 Mittelschw. Rachen-Di. Keratitis (6t. T.) 20 ccm 7. Tag
3 Meta M. 8 Mittelschw. Rachen-Di. Leichte Myocarditis (8t. T.) 30 ccm 9. Tag
4 Helmut U. 3 Schwere Nasen-u. Rachen-Di. Serumexanthem (4. T.) Angina (28. T.) 60 ccm 7. Tag
5 Helmut K. 6 Mittelschw. Nasen-u. Rachen-Di. Myocarditis (9t. Tag) 40 ccm 9. Tag
6 Elfriede F. 9 Mittelschw. Rachen-Di. 20 ccm 15. Tag
7 Susanne Mitt. Klinische Rachen-Di. 10 ccm 3. Tag


Euglobulin
Pseudoglobulin
Pseudoglobulin mit Zusatz
Aufstehen
Erneut Bettruhe
8 Helene Ma. 5 Leichte Nasen- u. Rachen-Di. 20 ccm 6,1 mg
9 Heine T. 9 Mittelschw. Rachen-Di. Myocarditis (8a. Tag) 20 ccm 8,1 mg
10 Ruth K. 3 Schwere Rachen-Di. Rezidiv (23. Tag) Bazillenträger 20 ccm 6,1 mg
11 Willi L. 10 Mittelschw. Rachen-Di. Bazillenträger 10 ccm 4,1 mg
12 Berthold Z. 13 Mittelschw. Rachen-Di. Bazillenträger 20 ccm 3,1 mg
13 Franz W. 7 Leichte Rachen-Di. 10 ccm 3,1 mg
14 Paul E. 11 Mittelschw. Rachen-Di. Erythema infectiosum (35. Tag) 20 ccm 3,1 mg
15 Liselotte B. 3 Mittelschw. Nasen- u. Rachen-Di. 20 ccm 6,1 mg

selbst muß also auf Grund der bisherigen Erfahrungen zumindest als sehr unwahrscheinlich bezeichnet, wenn nicht sogar ganz ausgeschaltet werden. Demnach sehen wir also erneut, daß ein hoher Antitoxingehalt des Blutes nicht unbedingt vor der Diphtherieerkrankung schützt, ähnlich wie bekanntlich auch schicknegative Individuen, wenn auch seltener als schickpositive, an Diphtherie erkranken können. Aber auch Willi L. (Fall 11) — ebenfalls einen Tag krank — sowie Liselotte R. (Fall 15) — zu Hause 4 Tage krank — liegen bezüglich ihrer Antitoxinwerte noch über dem von *v. Behring* als Schutz gegen die Diphtherie angegebenen Schwellenwert von $^1/_{20}$ A.E./ccm.

In Parallele zu diesen Befunden konnten wir kürzlich das Auftreten eines Rezidivs beobachten, obwohl 3 Tage vorher die Antitoxinmenge pro Kubikzentimeter Blutserum 1,28 A.E. noch überstieg!

Es handelte sich um ein jetzt 5jähriges, gut entwickeltes Mädchen, das erstmalig im November 1931 an Diphtherie erkrankte und unter dem Bilde einer mittelschweren Rachen- und Kehlkopfdiphtherie in die hiesige Klinik eingeliefert wurde. Es erhielt damals 10 000 I.E. Heilserum intravenös. Die lokalen Erscheinungen waren am 6. Tag abgeklungen, die Stenose heilte unter konservativen Maßnahmen langsam ab. Nach 22 Tagen geheilt entlassen. — Im Oktober 1932 wurde das Kind erneut eingewiesen, diesmal mit einer schweren Stenose. Therapie: 10 000 I.E. intravenös, 4000 I.E. intramuskulär, 30 ccm Hämostix intramuskulär. Intubation am 2. Tage, 24 Stunden später Tracheotomie. Als Komplikation schwere doppelseitige Bronchopneumonie. Langsame Genesung. Am 66. Tage geheilt entlassen. Am 14. 9. 33 kam dasselbe Mädchen wiederum wegen Diphtherie zur Aufnahme. Zu Hause 1 Tag krank. Aufnahmebefund: Temperatur 38,2°, beide Tonsillen gerötet und zerklüftet. Am oberen Pole der rechten Tonsille flächenhafter, weißlich-gelber, begrenzter Belag. Im Rachenabstrich Diphtheriebacillen. Therapie: 10 ccm Aolan intramuskulär. Am 2. Tage entfiebert, am 7. Tage Rachen o. B., Allgemeinbefinden gut. Wir bestimmten nun am 14. Tage den Antitoxingehalt des Blutes und fanden diesen noch über 1,28 A.E./ccm liegen. 3 Tage später, also am 17. Tage, plötzlich Temperaturanstieg auf 39°, auf beiden Tonsillen ausgedehnte gelbliche, konfluierende Beläge! Im Nasen- und Rachenabstrich Diphtheriebacillen. Nach 12 000 I.E. intramuskulär Entfieberung am 21. Tage und Abstoßung der Beläge am 23. Tage. Am 31. 10. 33, also nach insgesamt 48 Tagen, geheilt entlassen.

Bei Verfolgung des weiteren Verhaltens des Antitoxinspiegels im Blute läßt uns die kritische Auswertung unserer Beobachtungen nirgends einen Anhaltspunkt für irgendwelche Gesetzmäßigkeiten erkennen. Selbst wenn man bedenkt, daß die Antitoxinbestimmungen nicht stets am gleichen Tage post injectionem vorgenommen wurden, was leider aus äußeren Gründen nicht immer durchführbar war, ist der Kurvenverlauf noch so unterschiedlich, daß an die Aufstellung allgemeingültiger Regeln nicht gedacht werden kann.

Der Gegensatz zu den bekannten Antitoxinkurven im Blute solcher Patienten, die mit antitoxischem Serum behandelt wurden (*Henderson-Smith* und *Madsen, Schick, Opitz, Weichsel* u. a.), ist ohne weiteres ersichtlich und auch leicht verständlich, da ja jede passive Zufuhr von Antitoxin fehlt, bzw. die selbst im Leerserum enthaltene Menge so gering ist, daß sie — umgerechnet auf die Blutmenge des Organismus — eine

nachweisbare Erhöhung des Antitoxintiters nicht verursachen kann. So fehlt also bei der Leerserumbehandlung der rapide Anstieg des Antitoxins in den ersten Tagen post injectionem vollkommen. Wohl finden wir zum Teil schon in den ersten 24 Stunden ein individuell verschieden stark ausgeprägtes Ansteigen der Blutantitoxinwerte (Fall 2, 4, 5, 9, 11, 12 und 13), dem stehen aber andere Fälle gegenüber, die sogar mehr oder weniger tief absinken (Fall 8, 10 und 15), während wieder andere Fälle überhaupt nicht im Antitoxinspiegel auf die Leerseruminjektion reagieren (Fall 1, 3, 6 und 14). Wenn wir berücksichtigen, daß so geringe Erhöhungen, wie sie Fall 4, 5, 9 und 13 aufweisen, unbedingt noch innerhalb der Fehlergrenzen der *Römer*schen Methode liegen, bekommen wir also eine zahlenmäßig ziemlich gleichmäßige Verteilung der Fälle auf alle drei überhaupt möglichen Reaktionsweisen.

Ein ähnliches Bild erhalten wir bei der Betrachtung der auf die Injektion folgenden Tage. Auch hier finden wir weder gesetzmäßiges Ansteigen, noch Gleichbleiben, noch Absinken. Die Schwere der Erkrankung, die Entfieberung, das subjektive Befinden, die Abstoßung der Beläge, überhaupt das ganze klinische Bild ist dabei mit dem Verhalten des Antitoxinspiegels in keinerlei gesetzmäßige Beziehungen zu bringen. Wir haben nach ursächlichen Zusammenhängen zwischen Blutantitoxingehalt und Komplikationen bzw. Aufstehen und erneuter Bettruhe gesucht, müssen aber wiederum feststellen, daß alle Möglichkeiten nebeneinander vorkommen können. Lediglich in der späteren Rekonvaleszenz stellten wir bei einigen Patienten (Fall 3, 5, 12 und vielleicht auch noch 4) ein relativ gleichmäßiges Ansteigen bzw. Hochbleiben des Antitoxintiters fest und dürfen wohl mit ziemlicher Sicherheit darin eine aktive Immunisierung erblicken. Diese Wirkung dem Leerserum zuzuschreiben, ist schon deshalb nicht ohne weiteres möglich, weil analoge Beobachtungen sowohl bei Spontanheilung der Diphtherie *(Escherich* und *Klemensiewicz, Orlowski, Abel)*, wie auch bei spezifischer Behandlung mit Diphtherieheilserum *(Karasawa* und *Schick, Opitz)* gemacht wurden.

Der Wirkungsmechanismus des Leerserums ist vielmehr nach wie vor ungeklärt, unsere Ergebnisse entkräften lediglich die Annahme, der unspezifische Reiz des Serums könne eine spezifische Reaktion des Organismus hervorrufen, in dem Sinne wie *v. Gröer* die Frage nach einer möglichen Antitoxinmobilisierung durch aspezifische Reize aufwarf. Jedenfalls läßt sich diese mutmaßliche Antitoxinmobilisierung nicht im Antitoxingehalt des Blutes nachweisen. Demnach würde also unsere Beobachtung der von *Friedberger* vertretenen Auffassung entsprechen, daß nämlich die gegen Diphtherie mobilisierten Abwehrstoffe nicht nur antitoxischer Natur sind.

Durch die Versuche von *Lorenz* wissen wir, daß einfaches Pferdeleerserum den Blutantitoxingehalt nicht an Diphtherie erkrankter Individuen unbeeinflußt läßt. Wir sind also berechtigt, die starken

Schwankungen unserer Antitoxintiter nicht auf die Behandlung mit Normalserum zurückzuführen. Welche tieferen Gründe allerdings dieses regellose Auf und Ab des Antitoxinspiegels hat, ob es in ursächlichen Zusammenhang mit dem Überstehen des diphtherischen Krankheitsprozesses zu bringen ist, oder ob es sich hier um eine Erscheinung handelt, die völlig unabhängig von der Infektion ist (*Hamburger* und seine Mitarbeiter), wagen wir nicht zu entscheiden, bevor nicht weitere Forschungen unser heutiges Wissen über das Verhalten des Antitoxinspiegels vertieft haben.

Nachdem es bisher nicht gelungen ist, eindeutige und überzeugende Zusammenhänge zwischen Antitoxingehalt des Blutes und dem klinischen Verlauf der Diphtherie festzustellen und nachdem wir erneut beobachten konnten, daß ein hoher Antitoxintiter keinen unbedingten Schutz gegen Diphtherieerkrankung gewährt, erscheint es uns zumindest fraglich, ob der Antitoxingehalt des Blutes überhaupt als Indicator für die Widerstandsfähigkeit des Organismus und die Abwehrkraft des Gewebes angesehen werden darf.

Zusammenfassung.

1. Die fortlaufenden Untersuchungen des Antitoxinspiegels im Blute von diphtheriekranken Kindern, die mit Pferdeleerserum behandelt wurden, ergeben weder ein gesetzmäßiges Absinken, noch ein gesetzmäßiges Ansteigen der Antitoxinwerte, vielmehr regellose Schwankungen.

2. Zwischen dem klinischen Verlauf der Diphtherie und dem Verhalten des Antitoxintiters im Blute lassen sich keine ursächlichen Zusammenhänge erkennen.

3. Der Antitoxingehalt des Blutes gibt keine Erklärungsmöglichkeit für die unspezifische, ergotrope Reizwirkung des Serums im Organismus.

Literaturverzeichnis.

Abel: Dtsch. med. Wschr. **1894**, Nr 48 u. 50. — *Behring, v.:* Gesammelte Abhandlungen (Neue Folge). Bonn 1915. — *Bingel:* Über die Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Leipzig 1918. — *Escherich:* Wien. klin. Wschr. **7** (1894). — *Escherich* u. *Klemensiewicz:* Zbl. Bakter. **13** (1893). — *Friedberger:* Med. Klin. **1928**, Nr 20/21. — Dtsch. med. Wschr. **1930**. — *Gröer, v.:* Z. exper. Med. **7** (1919). — *Haidvogel:* Münch. med. Wschr. **1926**. — *Hamburger:* Mschr. Kinderheilk. **31** (1925/26). — *Hamburger* u. *Haidvogel:* Arch. f. Hyg. **98** (1927). — *Hamburger* u. *Siegl:* Münch. med. Wschr. **1929 II**. — *Hottinger:* Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 1. — Beih. z. Jb. Kinderheilk. **1932**, H. 1. — *Hottinger* u. *Lorenz:* Z. exper. Med. **82**, H. 5/6 (1932). — *Hottinger* u. *Toepfer:* Z. Kinderheilk. **54** (1933). — *Karasawa* u. *Schick:* Z. Kinderheilk. **1** (1910). — *Lorenz:* Z. Kinderheilk. **55** (1933). — *Opitz:* Dtsch. med. Wschr. **1915**, Nr 31. — *Orlowski:* Dtsch. med. Wschr. **1895**. — *Siegl:* Münch. med. Wschr. **1929 II**. — *Weichsel:* Jb. Kinderheilk. **134** (1932).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie.

(Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité, Berlin.
Direktor: Prof. Dr. *G. A. Wagner.*)

Der Cholesteringehalt der Frauenmilch.

Von

Dr. phil. et med. **O. Mühlbock,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 16. März 1934.)

Die Angaben über den Cholesteringehalt der Frauenmilch in der Literatur sind außerordentlich spärlich. Seit der Entdeckung der Fällbarkeit des Cholesterins mit Digitonin durch *Windaus* im Jahre 1910, die erst exakte Cholesterinanalysen und eine getrennte Bestimmung von freiem und von verestertem Cholesterin ermöglicht hat, konnten wir über den Cholesteringehalt der Frauenmilch nur eine Arbeit von *Wacker* und *Beck* (1921) finden. Ferner teilte *Beumer* (1919) zwei Analysen mit, deren Ergebnisse aber *Beumer* selbst wegen der Schwierigkeiten der Bestimmung für fraglich hält. Anläßlich einer Untersuchung über Cholesterinbilanzen bei schwangeren Frauen und bei Wöchnerinnen haben wir eine größere Anzahl von Frauenmilchanalysen durchgeführt [1]. Da wir die Angaben von *Wacker* und *Beck* nicht in allen Punkten bestätigen konnten, haben wir unsere damaligen Untersuchungen erweitert und die Ergebnisse hier zusammengestellt.

Methodik. Bei einer Wöchnerin, die fortlaufend vom 12.—47. Wochenbettstag untersucht wurde, begnügten wir uns mit der Feststellung des Gesamtcholesteringehaltes. Die Milch wurde jedesmal vor dem Anlegen des Kindes durch Abpumpen gewonnen. Je 10 ccm der einzelnen Tagesportionen wurden gemischt. Weitere Untersuchungen wurden in Mischmilch von verschiedenen Wöchnerinnen zwischen dem 4. und 10. Wochenbettstag durchgeführt. Es wurde getrennt das freie und das veresterte Cholesterin bestimmt. Vergleichsweise wurde auch Kuhmilch und Magermilch untersucht. Die Cholesterinbestimmung erfolgte teils gravimetrisch als Cholesterindigitonid, teils nach der von uns angegebenen nephelometrischen Bestimmungsmethode des Cholesterin-Digitonids [2]. Kontrollanalysen mit der gravimetrischen Methode bewiesen, daß die nephelometrische Methode ebenso exakte Werte liefert, dabei einfacher, schneller und mit weniger Material durchführbar ist. Das Gesamtcholesterin wurde nephelometrisch, das freie Cholesterin gravimetrisch bestimmt. — 100 ccm Frauenmilch oder Kuhmilch werden in 700 ccm eines Gemisches von Alkoholäther im Verhältnis 3 : 1 getropft. Nach 24 Stunden wird von dem Eiweißniederschlag abfiltriert und gründlich zuerst mit Alkoholäther, dann mit Äther nachgewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne gedampft, und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird auf 100 ccm aufgefüllt. Davon werden 2 ccm zur nephelometrischen Gesamtbestimmung benutzt. Der restliche Teil der Ätherlösung wird in einem gewogenen Glas abgedampft und der Rückstand, der die Gesamtfettmenge darstellt, gewogen. Zur gravimetrischen Bestimmung wird der Rückstand in etwa 50 ccm 96%igem

[1] Z. exper. Med. **89**, 200 (1933). — [2] Biochem. Z. **246** (1932).

Alkohol gelöst und in der Wärme mit 15 ccm 1%iger Digitoninlösung versetzt. Man läßt über Nacht stehen, verdampft dann die Flüssigkeit bis der Rückstand einen dickflüssigen Brei bildet und gibt 50 ccm Äther hinzu. Der Äther, der die Fette herauslöst, wird durch Zentrifugieren abgetrennt und durch eine Glasnutsche mit Filterplatte gesaugt. Der Niederschlag im Zentrifugenglas wird wiederholt mit Äther gewaschen. Man wechselt dann die Saugflasche und behandelt den Niederschlag im Zentrifugenglas in der gleichen Weise mit heißem Wasser. Schließlich wird der ganze Niederschlag auf die Nutsche übergeführt. Nach nochmaligem Nachwaschen mit heißem Wasser wird der Cholesterin-Digitoninniederschlag bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. Das ätherische Filtrat, das die gesamten Fette und den eventuell vorhandenen Cholesterinester enthält, wird zur Trockne verdampft, der Rückstand wieder in Äther gelöst, filtriert, auf 100 ccm aufgefüllt, und dient zur nephelometrischen Bestimmung des veresterten Cholesterins. Die nephelometrische Bestimmung des Gesamtcholesterins und die Bestimmung des Estercholesterins wird genau so durchgeführt wie wir sie für Blut und Serum beschrieben haben [1].

Besprechung der Ergebnisse. Bei einer fortlaufend zwischen dem 12. und 47. Wochenbettstag untersuchten Wöchnerin fanden wir einen durchschnittlichen Cholesteringehalt von 11 mg pro 100 ccm Milch. Die Werte schwanken an den einzelnen Tagen zwischen 9,2 und 13 mg. Eine nennenswerte Änderung des Cholesteringehaltes der Milch mit der Dauer der Lactation läßt sich in den ersten 6 Wochen nach der Geburt nicht feststellen. *Wacker* und *Beck* fanden aus 28 Frauenmilchanalysen einen Mittelwert von 13,8 mg-%. Über die Hälfte dieser Analysen von *Wacker* und *Beck* stammen allerdings von Ammen 7—11½ Monate post partum. Nimmt man den Mittelwert aus der Zeit vom 14.—16. Wochenbettstag, so ergeben die Analysen dieser Autoren einen Durchschnittswert von 15,38 mg pro 100 ccm Milch. Vom 22.—35. Wochenbettstag wurde die Wöchnerin mit einer cholesterinarmen Kost ernährt. Die Nahrung, die analysiert wurde, enthielt pro Tag nur etwa 70 mg Cholesterin. An den übrigen Tagen wurde die gewöhnliche Kost mit etwa 300 mg Cholesterin pro Tag verabfolgt. Eine Abhängigkeit des Cholesteringehaltes in der Milch von der Cholesterinzufuhr in der Nahrung ließ sich unter diesen Bedingungen nicht nachweisen. Aus den Mischmilchanalysen von Wöchnerinnen 4—10 Tage nach der Geburt ergibt sich ein Mittelwert von 26 mg in 100 ccm Milch bei einem Fettgehalt von durchschnittlich 2,62 g-%. Auffallend konstant erscheint in unseren Analysen die Beziehung Gesamtcholesterin zu Fett. Bei der getrennten Bestimmung des freien und des veresterten Cholesterins hat sich ergeben, daß das Gesamtcholesterin fast ausschließich in freier Form in der Frauenmilch vorkommt. Nur in einzelnen Fällen fanden sich geringe Mengen veresterten Cholesterins. Dieser Befund steht in vollem Gegensatz zu den Angaben von *Wacker* und *Beck*, nach denen das gesamte Milchcholesterin in veresterter Form vorliegen soll. *Wacker* und *Beck* bedienten sich zur Klärung dieser Frage folgender Versuchsanordnung: „Erwärmtes Milchfett wird mit heißem Alkohol wiederholt im Scheidetrichter ausgeschüttelt.

[1] Biochem. Z. **246** (1932).

Da sich freies Cholesterin leicht in heißem Alkohol löst, müßte es sich beim Erkalten des Alkohols in den charakteristischen Krystallen ausscheiden und außerdem durch Digitonin nachzuweisen sein. Der Nachweis von freiem Cholesterin in der Milch ist nicht gelungen." Wahrscheinlich ist bei dieser Versuchsanordnung nicht auszuschließen, daß die Anwesenheit so großer Fettmengen die Löslichkeit des Cholesterins ändert. — Vergleichsweise wurde auch Kuhmilch untersucht. Auch hier ergab sich, daß das gesamte Cholesterin in freier Form vorliegt. Ein Befund, der gut mit den Analysen von *Fox* und *Gardener* übereinstimmt. Bemerkenswert ist der im Vergleich zur Frauenmilch niedrige Cholesteringehalt der Kuhmilch. Ferner haben wir Magermilch auf ihren Cholesteringehalt geprüft. Magermilch soll nach den Angaben von *Wacker* und *Beck* verhältnismäßig hohe Cholesterinmengen enthalten. In den verschiedensten Proben, die wir von zahlreichen Berliner Milchhändlern bezogen, konnten wir niemals Cholesterin nachweisen. Auch Kuhmilch, die wir selbst im Laboratorium zentrifugierten, enthielt nach dem Entfernen des Fettes kein Cholesterin mehr.

Ergebnisse.

Tabelle 1. Gesamtcholesteringehalt in der Milch einer Wöchnerin zwischen dem 12.—47. Wochenbettstag.

Wochenbettstag	Gesamtcholesterin in 100 ccm mg	Wochenbettstag	Gesamtcholesterin in 100 ccm mg
12.	13,0	33.	11,0
18.	11,3	36.	11,6
22.	9,2	40.	10,8
27.	11,0	47.	10,6

Mittelwert = 11,0 mg-%

Tabelle 2. Freies und verestertes Cholesterin in der Frauenmilch in verschiedenen Mischmilchproben.

Probe Nr.	Gesamtcholesterin mg in 100 ccm	Freies Cholesterin mg in 100 ccm	Verestertes Cholesterin mg in 100 ccm	Fettgehalt g-%	Gesamtcholesterin pro 100 g Fett
1	17,4	17,0	—	1,83	0,95
2	18,5	13,5	5,0	2,1	0,88
3	34,0	25,5	8,0	1,73	1,96
4	33,8	33,6	—	3,4	0,99
5	28,3	26,0	—	2,68	1,05
6	22,7	21,2	—	3,4	1,12
7	27,3	24,2	2,1	3,16	0,86
Mittelwert	26,0	23,0	—	2,62	1,12
		Kuhmilch.			
1	7,4	7,6	—	1,83	0,40
2	10,65	10,25	—	1,65	0,64
3	9,5	9,4	—	1,93	0,49
Mittelwert	9,18	9,08	—	1,80	0,51

Zusammenfassung.

Der Cholesteringehalt der Frauenmilch ist individuellen Schwankungen unterworfen. Der Durchschnittswert aus Mischanalysen der Frauenmilch vom 4.—10. Wochenbettstag ergab 26 mg in 100 ccm Milch. Das gesamte Cholesterin ist fast ausschließlich in freier, unveresterter Form in der Milch vorhanden. Der Cholesteringehalt des Milchfettes beträgt auffallend regelmäßig etwa 1%.

Bis 6 Wochen nach der Geburt läßt sich ein Einfluß der Dauer der Lactation auf den Cholesteringehalt der Milch nicht nachweisen. Ebenso war eine cholesterinarme Ernährung ohne Einfluß auf den Milchcholesteringehalt.

Auch in der Kuhmilch ist Cholesterin ausschließlich in freier Form enthalten. Magermilch enthält kein Cholesterin mehr.

Literaturverzeichnis.

Beumer: Mschr. Kinderheilk. **15**, 581 (1919). — *Fox* and *Gardner:* Biochemic. J. **17**, Nr 1 (1923). — *Wacker* u. *Beck:* Z. Kinderheilk. **27**, 288 (1931). — *Windaus:* Z. physiol. Chem. **65** (1910).

Univ.-Frauenklinik der Charité, Berlin NW 6.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.
Direktor: Prof. *A. Eckstein*.)

Über die Beziehung des Guanidins zur Tetanie.

Von

Hans M. Schumacher.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. März 1934.)

Guanidin ist seiner chemischen Natur nach als Imidoharnstoff eine stark basisch reagierende Substanz, die erstmalig durch oxydative Aufspaltung des Purinkerns des Guanins erhalten wurde *(Strecker)*. Als Bestandteil des Moleküls biologisch wichtiger Verbindungen, von denen das Arginin als Aminoguanidinovaleriansäure und das Kreatin als Methylguanidinoessigsäure bzw. das Kreatinin als Anhydrit des Kreatins die bekanntesten Vertreter sind, gehört es in jene Gruppe chemischer Verbindungen, die durch die Anwesenheit einer oder mehrerer Aminogruppen gekennzeichnet sind und als biogene Amine bezeichnet werden. — Das Guanidin und seine Methylderivate sind häufig in Zusammenhang mit den verschiedenen Erscheinungsformen der Tetanie gebracht worden. *Führer* [1] wies die den Muskeltonus steigernde Wirkung der Guanidine nach. Als Angriffspunkt ihrer Wirkung stellte er das motorische Nervenende, proximal von der rezeptiven Substanz des Sarkoplasmas fest. Er erklärt die pharmakologische Wirkung der Guanidine aus ihrem stark basischen Charakter und betrachtet sie als Ionenwirkung des einwertigen Guanidiniumions, dessen physiologische Natur der des Natriumions entsprechen soll. Wie das letztere, so steigert das Guanidiniumion die Leistungsfähigkeit des Skeletmuskels und ruft bei ihm die Bereitschaft zur tonischen Kontraktur hervor. In Analogie zur Wirkung des Natriumions steht auch die dem Guanidinion antagonistische Wirkung des Calciumions, die am Froschschenkelpräparat sicher nachgewiesen werden konnte.

Von *Noel Paton* und seinen Mitarbeitern wurde die Theorie aufgestellt, daß die parathyreoprive Tetanie nichts anderes als eine Guanidinvergiftung sei. Diese Theorie fand Anhänger und Gegner. Sie stützt sich zunächst auf Untersuchungen, die eine vermehrte Guanidinausscheidung in Harn und Kot und erhöhten Guanidingehalt des Blutes nach Epithelkörperchenexstirpation beweisen sollen *(Koch* [3], *Noel Paton* und *Findlay* [2], *Paton* und *Sharpe* [4], *Findlay* und *Sharpe* [5], *Sharpe* [6], *Traut* und *MacFate* [7], *Kühnau* [8], *Kühnau* und *Frank* [9], *Burns* und *Sharpe* [10]*)*. Gegen die Ergebnisse dieser Autoren wurden teils methodische Bedenken erhoben, teils wurden mit gleicher Methodik von anderer Seite widersprechende Resultate erzielt.

Greenwald [11, 12] sowie *Raida* und *Liegmann* [13] zeigten, daß die im Harn gefundenen Guanidine bei der Aufarbeitung entstehen können. Insbesondere kann die Verwendung von Quecksilberchlorid die Bildung von Guanidinsubstanzen aus Kreatinin zur Folge haben. Durch Dekarboxylierung entsteht aus Kreatin Dimethylguanidin. Desgleichen kann aus Kreatin durch Oxydation Methylguanidin gebildet werden. *Beide Substanzen konnten aus Kreatin durch Behandlung mit Quecksilberchlorid erhalten werden, so daß man annehmen muß, daß zum mindesten ein Teil der im Harn tetanischer Tiere und Menschen gefundenen Guanidine bei Anwendung von Quecksilberchlorid oder von barytalkalischer Silbernitratlösung, die in der Fähigkeit zur Oxydation dem Quecksilberchlorid gleichzusetzen ist, erst bei der Aufarbeitung entstanden sein kann.* Diese Bedenken gelten für die Entstehung von Methyl- und Dimethylguanidin, nicht aber für Guanidin, das nur durch vollständige Entmethylierung des Kreatins entstehen kann, wozu eine weitaus energischere Oxydation notwendig ist, als sie in dem angewandten Verfahren möglich ist.

Als Stützen für die Auffassung der parathyreopriven Tetanie als Guanidinvergiftung werden ferner die bei der experimentellen Vergiftung von Versuchstieren gewonnenen Resultate benutzt. Es gelang *Frank*, *Nothmann* sowie *Stern* [14] durch Injektion von Methyl- und vor allem Dimethylguanidin bei Kaninchen und Katzen einen Symptomenkomplex zu erzeugen, der nach Ansicht dieser Autoren durchaus dem klinischen Bilde der Tetanie und besonders auch der Spasmophilie glich. Ihre Untersuchungen erstrecken sich außer auf einer Beobachtung des Verhaltens der Tiere in erster Linie auf die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit, wobei sie bei den vergifteten Tieren eine weit ab vom Normalen liegende Erregbarkeitssteigerung fanden, ein charakteristisches Symptom sowohl der durch Parathyreoidektomie bedingten Tetanie als auch der Säuglingstetanie.

Ein weiteres Symptom sowohl der parathyreopriven Tetanie als auch der Spasmophilie ist die Verminderung des Ca-Gehaltes des Blutserums, die bei beiden Zustandsbildern deutlich in Erscheinung tritt. Auch hier herrscht keine einheitliche Meinung über die Möglichkeit einer Blutkalksenkung durch Guanidin. Während einerseits ein Absinken des Ca-Gehaltes des Blutserums bei mit Guanidin vergifteten Tieren gefunden wurde *(Watanabe* [15]*)*, konnte *G. Bayer* [16] mit der von *Trendelenburg* und *Goebel* [17] angegebenen Methode der Schätzung des Ca-Ionengehaltes durch Einwirkenlassen der Serumproben auf das isolierte Froschherz keine regelmäßige Erniedrigung des Ca-Gehaltes des Blutserums bei Guanidinvergiftung feststellen. Jedenfalls war die Erniedrigung des Ca-Spiegels bei den von *Bayer* benutzten Versuchstieren (Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen) geringer bei der Guanidintetanie als bei der durch Exstirpation der Nebenschilddrüsen erzeugten Tetanie.

Entsprechend dem Widerstreit der Meinungen über den Ca-Gehalt des Blutes sind auch die Ansichten über die Beeinflußbarkeit der Guanidinvergiftung durch Kalkzufuhr. Während die Nebenschilddrüsentetanie durch Jnjektion von Calciumsalzen erfolgreich behandelt werden kann, gelingt es nach *Bayer* [16] und *Fuchs* [18] nicht, die Guanidintetanie durch Calciumapplikation zu beeinflussen. Demgegenüber stehen die Angabe von *Kühnau* und *Nothmann* [19], die in Versuchen an Kaninchen zeigen konnten, daß die chronische Guanidinvergiftung (Dimethylguanidin) mit einer Steigerung der elektrischen Erregbarkeit einhergeht, die durch intravenöse und intraperitoneale Calciuminjektion (Afenil) schnell beseitigt wird. Die Toleranz gegen akute Vergiftungen wird durch gleichzeitige oder vorherige Kalkgaben bei Katzen sehr erhöht, so daß 0,4 g Dimethylguanidin pro Kilogramm Körpergewicht noch nicht wie sonst zu schnellem Exitus führen. Auch alle anderen tetanischen Symptome werden beseitigt. Zum selben Ergebnis kommt *Herxheimer* [20] bei seinem „Versuche zur Frage der Analogisierung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie."

Außer dem klinischen Eindruck und der guten Beeinflußbarkeit der Guanidinvergiftung durch Calciumsalze zieht der letztere die anatomische Untersuchung des Zentralnervensystems als Beweismittel für seine Ansicht heran. Er fand im histologischen Präparat bei Tieren, die bei kleinen Dimethylguanidingaben lange am Leben erhalten werden, also bei chronischer Vergiftung, ausgesprochen degenerative Erscheinungen von seiten der Ganglienzellen mit reaktiver Gliazellenwucherung. Die gleichen degenerativen Erscheinungen werden aber auch bei der parathyreopriven Tetanie angetroffen. Bei akuter Vergiftung fehlte jede Abweichung vom normalen histologischen Befund, was auch wir auf Grund eigener histologischer Untersuchungen bestätigen können. Ferner findet er eine Überempfindlichkeit gegen Guanidin bei Katzen, die durch Entfernung von 3—4 Epithelkörperchen latent tetanisch geworden sind. Bei diesen Tieren lösen weit geringere Guanidindosen das charakteristische Vergiftungsbild aus als bei normalen Kontrollen, oder auch bei Tieren, denen nur *ein* Epithelkörperchen operativ entfernt wurde. *Herxheimer* [21] schließt aus seinen Untersuchungen, daß „die Epithelkörperchentätigkeit" mit Entgiftung bzw. Bildungsverhinderung der Guanidine eng verknüpft ist, und die parathyreoprive Tetanie, und wohl überhaupt die Tetanie, eine Guanidinvergiftung darstellt. Den histologischen Befunden *Herxheimer*s stehen die von Fuchs [18] gegenüber, der bei Guadininvergiftung, bei Tieren mit *Eckscher* Fistel und bei der Encephalitis das gleiche histologische Bild findet. Bei der parathyreopriven Tetanie fehlen derartige Veränderungen im Gehirne. *Herxheimer* findet dagegen bei seinen guanidinvergifteten Tieren niemals im histologichen Präparat etwas, was irgendwie als Encephalitis, bzw. als Entzündung zu deuten wäre.

Die bisher gegebene kurze Übersicht der wesentlichsten Untersuchungen über die Bedeutung des Guanidins für das Zustandekommen der Tetanie, bzw. über seine Beziehungen zu den Epithelkörperchen, läßt bei vorsichtiger Beurteilung der widersprechenden Ergebnisse keine endgültige Entscheidung zu. Der Versuch, neues Material zur Klärung der Unsicherheit beizubringen, dürfte also berechtigt sein.

Eigene Untersuchungen. I. Isolierung von Guanidinchloraurat aus dem Urin eines an Spasmophilie erkrankten Säuglings.

4 Liter eines an manifester Spasmophilie erkrankten, 7 Monate alten Kindes (*Raese*) wurden unter Toluol aufgefangen. Dieser Urin wurde abwechselnd mit heißer, gesättigter Natriumacetatlösung und Sublimatlösung gefällt, bis in einer filtrierten Probe bei erneutem Zusatz der Fällungsmittel keine Trübung mehr auftritt. Der Niederschlag wurde absitzen gelassen. Dann wurde die überstehende, klare Flüssigkeit vorsichtig abgegossen und der Niederschlag auf der Nutsche abgesogen und mehrmals mit Sublimat und Natriumacetatlösung gewaschen. Dann wurde er auf dem Wasserbad mit 10% Salzsäure 20 Minuten lang digeriert. Vom verbleibenden Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Krystalliastion vorsichtig eingedampft. Der Rücksrand wurde mit der 10fachen Menge Methanol aufgenommen. Vom Ungelösten wurde abfiltriert und der Alkohol im Filtrat durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde mit Äthylalkohol aufgenommen, wobei Kreatininchlorid ungelöst verbleibt. Da aber ein Teil des Kreatininchlorides in Lösung gehen konnte, wurde er mit 20% alkoholischer Platinchloridlösung versetzt. Von dem entstehenden Niederschlag wurde abfiltriert und im Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff das Platin als Sulfid gefällt. Von dem schwarzen Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung kolloidal gelösten Platinsulfids so lange bis zum Sieden erhitzt, bis keine Abschei-

dung mehr erfolgte, und dann bis zur Sirupkonsistenz eingeengt. Die klare, sirupöse Flüssigkeit wurde dann mit 30%iger Goldchloridlösung versetzt. Nach einigen Minuten begann eine Ausscheidung gelbbrauner Krystallmassen. Diese wurden von der Mutterlauge abgesogen. Aus der Mutterlauge entstanden im Laufe mehrerer Wochen große rhombische Krystalle die leider nicht von zerfließenden Beimengungen befreit werden konnten, so daß eine Schmelzpunktbestimmung und Elementaranalyse nicht durchgeführt werden konnte.

Die zuerst ausgeschiedenen Krystalle konnten durch häufiges Umkrystallisieren aus 10%iger HCl und Waschen mit eisgekühltem Wasser als gut krystallisierende, gelbe Nadeln rein erhalten werden. Die Ausbeute betrug 0,45 g. Der korrigierte Schmelzpunkt betrug 275° und 277°. Diese Substanz wurde elementar analysiert. (Der Schmelzpunkt des Guanidinchloraurates wird mit 275—278° angegeben. Die Analyse wurde bei Dr. Ing. *A. Schoeller*, Berlin-Schmargendorf durchgeführt.)

Dabei wurde folgendes Resultat erzielt:

5,280 mg Substanz : 0,715 mg CO_2 0,780 mg H_2O 2,603 mg Au.
4,740 „ „ : 0,419 mm N b. 21,5° und 745 mm = 10,04% N.
4,552 „ „ : 0,410 „ „ „ 23° „ 745 „ = 10,17% N.

Daraus ergibt sich die prozentuale Zusammensetzung:

	3,61% C	1,65% H	10,15% N	49,3% Au	35,29% Cl
Atomgewicht	12	1	14	197	35,5

Die Division der Prozentzahlen durch die betreffenden Atomgewichte ergibt:

	C	H	N	Au	Cl
	0,3	1,65	0,725	0,25	0,99
Division durch 0,25	1,2	6,6	2,9	1,0	3,96

Das entspricht der einfachsten Formel $C_1H_6N_3Au_1Cl_4$.

Guanidinchloraurat besitzt die Formel $CH_5N_3 . HCl . AuCl_3$.

Die Analysenwerte brachten also eine gute Übereinstimmung mit den für Guanidinchloraurat zu errechnenden Werten.

Gleichzeitig mit diesem Versuch wurde unter den gleichen Bedingungen die gleiche Menge Urin eines 9 Monate alten rachitischen Kindes *(Claes)* nach der oben angegebenen Methode verarbeitet. Hier konnte jedoch mit Goldchlorid keine Fällung erzielt werden. Auch nach 5tägigem Stehen im Exsiccator entstand keine Krystallisation.

Aus der gefundenen Menge Guanidinchloraurat berechnet sich der Guanidingehalt des Tetanieharnes zu 1,68 mg-%.

In Wirklichkeit dürfte der Guanidingehalt noch beträchtlich höher sein, denn die angewandte Methode ist natürlich keineswegs quantitativ. Allein bei dem häufigen Umkrystallisieren gehen nennenswerte Mengen Substanz verloren. Außerdem ist zu bedenken, daß es sich bei den aus der Mutterlauge später auskrystallisierenden rhombischen Massen, die nicht rein erhalten werden konnten aller Wahrscheinlichkeit nach um die Chloraurate des Methyl- und Dimethylguanidins handelte, die rhombisch, bzw. tafelförmig krystallisieren. Selbst wenn man aber auch nur die tatsächlich gefundene Zahl gelten läßt, zeigt diese eine vermehrte Guanidinausscheidung an, denn im normalen Harn sollen nur 0,21 mg-% zu finden sein.

Jedoch würde man die Bedeutung dieses Resultates überschätzen, wenn man hieraus etwa den Schluß ziehen würde, daß die Spasmophilie des Säuglings durch das Guanidin verursacht sei.

II. Zur weiteren Untersuchung der Frage, ob Beziehungen bestehen zwischen dem Guanidin und der Tetanie, erschien uns die Prüfung der Möglichkeit der Beeinflussung der Kalkstoffwechselregulation, also der Beeinflussung der Epithelkörperchenfunktion, wichtig und aufschlußgebend. Zu diesem Zweck wurde zunächst die *Einwirkung des Guanidins auf den Blutkalkspiegel* des nüchternen Kaninchens untersucht.

Bei den mindestens 14—16 Stunden nüchternen Tieren wurde zunächst der Nüchternwert des Blutkalkes bestimmt. Dann erhielten die Tiere Guanidinkarbonat oder Guanidinnitrat subcutan injiziert. Über die Einwirkung des Guanidins auf den Blutkalkspiegel orientierten uns dann weitere in bestimmten Abständen vorgenommene Bestimmungen des Blutkalkspiegels. Das hierzu erforderliche Blut wurde durch Herzpunktion gewonnen. Es wurden für jede Bestimmung 6 ccm Blut entnommen. Der Ca-Gehalt wurde im Serum nach *De Waardt* bestimmt. Es wurden in jedem Fall Doppelbestimmungen ausgeführt, die immer übereinstimmende Werte ergaben. Die Differenz der beiden Werte blieb in den meisten Fällen weit unter dem durch Berechnung der mit 1—2% angegebenen Fehlergrenze der Methode erhaltenen Wert. In den Tabellen und Kurven wurde das Mittel aus den durch die Doppelbestimmung erhaltenen Zahlen als Ca-Werte eingesetzt.

Tabelle 1.

Lfd. Nr. des Tieres	Gewicht g	Guanidinmenge g	Nüchternwert mg-% Ca	1. Blutentnahme nach Injektion		2. Blutentnahme nach Injektion	
				Zeit in Stunden	mg-% Ca	Zeit in Stunden	mg-% Ca
121	2500	0,25	15,0	4	14,55		
100	2400	0,25	16,55	9	14,3		
122	2070	0,50	12,80	8	11,20		
123	3600	0,50	11,80	8	11,30		
124	2050	0,50	12,40	5	11,20		
125	4100	0,50	14,50	5	13,60	22	12,60
120	3500	0,50	12,80	5	11,90	22	10,15
119	2900	0,50	14,80	5	14,20	22	12,80

Die Tabelle 1 zeigt uns die Ergebnisse bei Tieren, die eine *einmalige subcutane Injektion* von 0,25—0,5 g Guanidin erhielten. Nach 4—8 Stunden sehen wir zwar eine geringe, aber deutliche und bei allen Tieren eintretende Erniedrigung des Blutkalkspiegels, die im Mittel 1,05 mg-% beträgt. Nach 22 Stunden tritt das Absinken des Blutkalkspiegels noch deutlicher in Erscheinung. Die Erniedrigung beträgt jetzt im Mittel 3,18 mg-%. Die Angabe dieser Mittelwerte soll nicht absolut genommen werden. Sie geschieht lediglich zur Veranschaulichung des Vorganges.

In Tabelle 2 sehen wir den Erfolg *mehrmaliger Guanidininjektionen*. Zunächst tritt nur eine geringe Senkung des Blutkalkspiegels, im Mittel um 1,59 mg-%, auf. Nach 26 — 32 Stunden ist sie jedoch wesentlich

Tabelle 2.

Lfd. Nr. des Tieres	Gewicht g	Guanidinmenge (Einzeldosis 0,25—0,5) g	Nüchternwert mg-% Ca	1. Blutentnahme nach Injektion		2. Blutentnahme nach Injektion		Bemerkung
				Zeit in Stunden	mg-% Ca	Zeit in Stunden	mg-% Ca	
116	3550	1,25	13,75	5	13,6	26	8,00	Exitus
117	3200	0,75	15,60	5	14,3	30	10,20	Exitus
118	3550	0,75	15,50	5	14,9	30	10,90	Exitus
114	3650	1,25	14,40	5	10,9	22	10,10	Exitus
105	3900	1,25	13,80	5	11,4	32	10,80	Exitus

stärker, im Mittel 4,61 mg-%. Bei einem Tier mit dem niedrigen Endwert von 8,0 mg-% beträgt sie sogar 6,6 mg-%. Hier wurde die Blutentnahme kurz vor dem Tode des Tieres, während es in schwersten Krämpfen lag, entnommen. Die übrigen 4 Tiere lebten noch über 2 Stunden nach der letzten Blutentnahme.

Tabelle 3.

Lfd. Nr. des Tieres	Gewicht g	Guanidinmenge g	Nüchternwert mg-% Ca	1. Blutentnahme nach Injektion		2. Blutentnahme nach Injektion		3. Blutentnahme nach Injektion	
				Zeit in Min.	mg-% Ca	Zeit in Stunden	mg-% Ca	Zeit in Stunden	mg-% Ca
110	2850	0,5	15,8	30	12,85	5	15,0	22	13,2
111	2450	0,5	14,85	25	12,00	5	14,1	22	12,05
112	3450	0,5	15,70	35	12,40	5	14,9	22	12,80

Bestimmt man den Kalkgehalt des Serums kurze Zeit nach der Injektion (einmalige Injektion!) von Guanidin, so findet man, daß der Kalkspiegel kurz nach der Injektion stärker absinkt, nach 5 Stunden wieder ansteigt, wobei dann der in den Tabellen 1 und 2 angegebene, im Verhältnis zum Ausgangswert jedoch erniedrigte Wert erreicht wird. Diesen Vorgang sehen wir bei den in Tabelle 3 angeführten Tieren. Die Senkung des Blutkalkspiegels 25—35 Minuten nach der Guanidininjektion beträgt im Mittel 3,37 mg-%, während sie nach 5 Stunden nur noch 0,79 mg-% und nach 22 Stunden wieder 2,77 mg-% erreicht. — Das *klinische Bild der vergifteten Tiere* glich den von *Frank, Stern* und *Nothmann* einerseits und *Noel Paton* und *Findlay* andererseits beschriebenen Erscheinungen vollkommen.

Die Tiere sind zunächst schreckhaft, später tritt starke Übererregbarkeit auf. Beim voll ausgebildeten Vergiftungszustand entstehen zuletzt Krampfzustände, und zwar in Form fibrillärer Zuckungen sowohl als auch in Streck- und Laufkrämpfen. Dabei besteht Hypersalivation. Häufig treten profuse Diarrhöen auf. Näher auf Einzelheiten des klinischen Bildes des Vergiftungszustandes einzugehen erscheint überflüssig, da diese durch die Untersuchungen der eben genannten Autoren genügend bekannt geworden sind.

Im Rahmen unser Untersuchungen kommt es im wesentlichen darauf an, nachzuweisen, *ob überhaupt eine Beeinflussung des Blutkalkspiegels durch das Guadinin erfolgt.* Einen Einfluß auf das Niveau des Blutkalkspiegels zeigen die Tabellen 1—3 deutlich an. In allen Fällen tritt auf die Dauer eine bemerkenswerte Erniedrigung des Ca-Gehaltes des Blutserums auf. Es entsteht nun die Frage, ob diese Erniedrigung durch Beeinflussung eines für das Niveau des Blutkalkspiegels maßgeblichen, übergeordneten Stoffwechselmomentes entsteht (etwa in erster Linie durch die Epithelkörperchen) oder ob dieser Vorgang nichts anderes als eine chemische Reaktion, im Sinne einer Ausfällung des Calciums infolge Überschreitung des Löslichkeitsproduktes, darstellt. Eine sichere Klärung dieser Frage geben die in den Tabellen 1—3 niedergelegten Untersuchungen nicht. Wohl könnte man aus dem in Tabelle 3 geschilderten Versuch entnehmen, daß eine direkte Einwirkung auf den Regulationsmechanismus vorliegt, weil 25—35 Minuten nach der Guanidininjektion ein starkes Absinken des Kalkspiegels sichtbar wird, dem dann im Verlauf von 5 Stunden ein Wiederanstieg und später wieder ein Abfallen folgt. Diesen Vorgang könnte man als Irritation des übergeordneten Stoffwechselmomentes ansprechen. Aber ebenso gut ist eine andere Deutung möglich. Durch eine chemische Reaktion wird zunächst der Gehalt des Blutes an löslichen Ca-Salzen herabgesetzt. Daraufhin tritt seitens des übergeordneten Stoffwechselmomentes eine Gegenregulation im Sinne einer Mobilisierung löslicher Calciumsalze aus den Depots (den Knochen) auf, worauf zunächst ein Wiederanstieg des Ca-Spiegels erreicht wird, jedoch reicht die Gegenregulation auf die Dauer nicht aus gegenüber dem durch Resorption aus der Injektionsquaddel ständig nachgelieferten Guadinin, und so kommt es zu einem nochmaligen Absinken des Blutkalkspiegels.

Daraus ergibt sich, daß die bisher angestellten Untersuchungen zwar eine durch das Guanidin bewirkte Änderung des Niveaus des Blutkalkspiegels zeigen, daß aber infolge der verschiedenen Möglichkeiten der Erklärung des Zustandekommens dieser Änderung in ihnen kein endgültiger Beweis für eine unmittelbare Beeinflussung eines übergeordneten Faktors der Kalkstoffwechselregulation (etwa der Epithelkörperchen) gesehen werden kann. Deshalb wurde versucht, auf anderem Wege eine Beantwortung der oben gestellten Frage herbeizuführen.

Injiziert man einem Kaninchen lösliche Calciumsalze subcutan, so erhält man bei Bestimmung des Ca-Gehaltes des Blutes in bestimmten Abständen eine innerhalb der ersten Stunden immer gleichmäßig verlaufenden Kurve (Abb. 1). Der Verlauf dieser „calcämischen Kurve" ist, wie *Herxheimer* [22] zeigen konnte, für jede Tierart typisch. Beim Kaninchen sehen wir nach Injektion von 10 ccm Calciumgluconat (Calcium *Sandoz* = 0,093 g Ca), in den ersten 15—20 Minuten einen steilen Anstieg, dem ein langsames, stetiges Abfallen in den nächsten Stunden folgt.

Der Verlauf dieser Kurve wurde von *Bomskov* und *Moschinski* [23] eingehend untersucht, um daran die Bedeutung des Nebenschilddrüsenhormons für die Regulation des Kalkhaushaltes zu beobachten. Mit dieser Technik lassen sich die Einflüsse auf die Regulation des Kalkstoffwechsels feststellen.

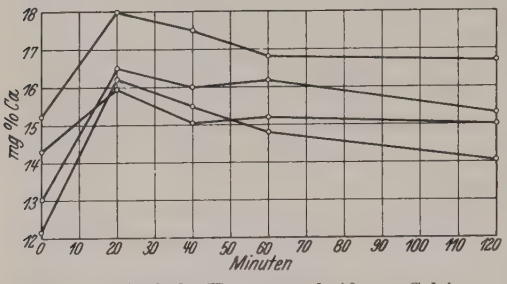


Abb. 1. Calcämische Kurven nach 10 ccm Calciumgluconat = 0,093 g Ca.

Zur Beantwortung unserer Frage untersuchten wir den Einfluß des Guanidins auf die calcämische Kurve des Kaninchens, nachdem wir uns durch eigene Versuche über den Verlauf der Kurve bei Kaninchen orientiert hatten (Abb. 1). Die 2,5—3,5 kg schweren Tiere, die mindestens 14—16 Stunden nüchtern waren, erhielten 10 ccm Calcium Sandoz subcutan injiziert. In Abständen von 20 Minuten innerhalb der ersten Stunde und 2 Stunden nach Beginn des Versuches, wurden durch Herzpunktion jedesmal 5 ccm Blut entnommen. Im Serum wurde dann das Calcium nach *De Waardt* in Doppelanalysen bestimmt. Der Verlauf einiger auf diese Art gewonnener „normaler" calcämischer Kurven ist aus Abb. 1 ersichtlich.

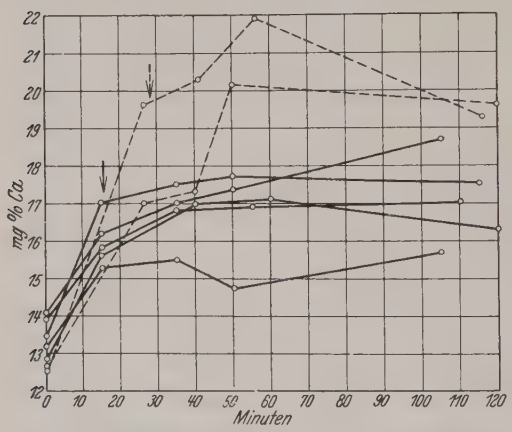


Abb. 2. Calcämische Kurven nach 10 ccm Calciumgluconat und 0,3 g Guanidincarbonat. —— subcutane Injektion des Guanidins, ------ intravenöse Injektion des Guanidins.

Injizierten wir nun einem Kaninchen auf dem Gipfelpunkt der calcämischen Kurve 0,3 g Guanidinkarbonat, so trat der in Abb. 2 graphisch dargestellte Vorgang ein. Anstatt einer absinkenden Kurve sehen wir weiteres Ansteigen, so daß nach 2 Stunden die Ca-Werte noch weit über dem Gipfelpunkt der zu erwartenden normalen calcämischen Kurve liegen. Am deutlichsten tritt dies bei intravenöser Injektion des Guanidins in Erscheinung.

Ganz anders jedoch verlaufen die Kurven bei intravenöser Injektion kleinerer Mengen von Guanidincarbonat (0,05—0,1 g). Hier tritt gleich nach der Injektion ein starkes Absinken der Ca-Werte, zuweilen sogar

unter den Ausgangswert ein, dem dann wieder ein mehr oder weniger deutlicher Anstieg folgt (Abb. 3). Diese Versuche zeigen eindeutig, daß eine *Beeinflussung der calcämischen Kurve durch Guanidin stattfindet. Und weiter zeigen sie auch, daß diese Beeinflussung nicht im Sinne einer einfachen chemischen Reaktion zu deuten ist, sondern daß wir eine Wirkung des Guanidins über ein, den normalen Ablauf der calcämischen Kurve regulierendes, übergeordnetes Stoffwechselmoment annehmen müssen.* Denn wir sehen, daß kleine Guanidinmengen einen Abfall der calcämischen Kurve gleich nach der Injektion erzeugen, während große Mengen den entgegengesetzten Effekt, nämlich ein weiteres Ansteigen der Kurve weit über die Norm hinaus bewirken.

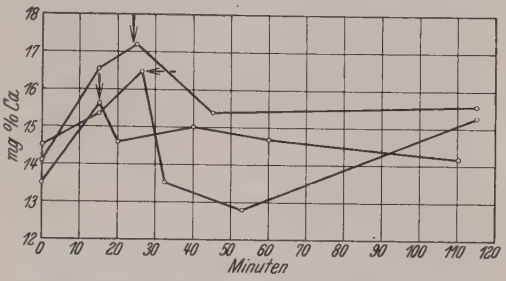


Abb. 3. Calcämische Kurven nach 10 ccm Calciumgluconat und 50 und 100 mg Guanidin intravenös.

Es wurde schon die Vermutung geäußert, daß die Wirkung des Guanidins auf die Regulation des Kalkstoffwechsels irgendwelche Beziehungen zur Epithelkörperchenfunktion zeigt. Da wir im Besitze eines das Epithelkörperchenhormon enthaltenden Extraktes in Gestalt des nach *Collip* hergestellten „Para-Thor-Mone" (*Eli Lilly* & Co Indianapolis) sind, lag der Versuch nahe, *Guanidin und Epithelkörperchenextrakt gleichzeitig* auf die calcämische Kurve einwirken zu lassen. Das Resultat derartiger Untersuchungen ist in der Abb. 4 und 5 wiedergegeben. Die Kaninchen erhielten wieder 10 ccm „Calcium-Sandoz" und nach 15—20 Minuten 0,3 g Guanidin und 20 E.—60 E. Parathormone gleichzeitig subcutan injiziert, und zwar sowohl getrennt (Abb. 4) als auch im Gemisch (Abb. 5). Während wir bei alleiniger Injektion des Guanidins in Mengen von 0,3 g eine starke Überhöhung der calcämischen Kurve beobachten, tritt nunmehr unter dem Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons diese Erhöhung nicht auf. Die Kurve fällt gleich nach der Injektion zunächst steil und später langsam ab. *Das Nebenschilddrüsenhormon ist also in der Lage, den Einfluß großer Mengen Guanidins auf die calcämische Kurve aufzuheben.*

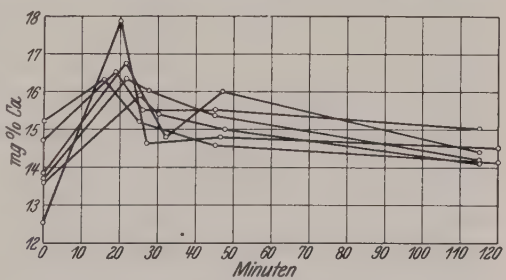


Abb. 4. Calcämische Kurven nach 10 ccm Calciumgluconat und 0,3 g Guanidin und 20 bzw. 60 E Para-Thor-Mone.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen über die Wirkung des Guanidins an der calcämischen Kurve glauben wir, festgestellt zu haben, daß *eine Beziehung des Guanidins zur Kalkstoffwechselregulation besteht.* Denn das Guanidin ist in der Lage, den normalen Ablauf der calcämischen Kurve zu verändern, ohne daß diese Veränderung durch direkte Einwirkung des Guanidins auf den Ca-Gehalt des Blutes im Sinne einer chemischen Reaktion gedeutet werden könnte. Andererseits besitzt das Nebenschilddrüsenhormon, dessen übergeordnete Stellung bei der Regulation des Kalkstoffwechsels bekannt ist, die Fähigkeit, die Guanidinwirkung an der calcämischen Kurve aufzuheben. Wir können also in diesem Falle von einem Antagonismus der beiden Substanzen reden.

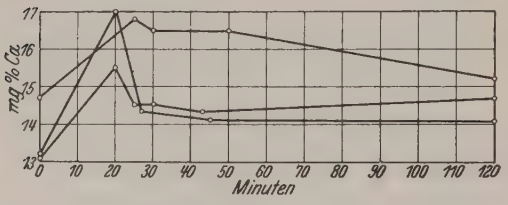


Abb. 5. Calcämische Kurven nach 10 ccm Calciumgluconat nach einem Gemisch von 0,3 g Guanidin und 20 E Para-Thor-Mone.

Wie sind unsere Resultate zu werten? Wir konnten einerseits zeigen, daß bei einem an Spasmophilie erkrankten Säugling Guanidin vermehrt im Urin ausgeschieden wurde. Andererseits beweisen unsere Untersuchungen über die Beziehung des Guanidins zur Kalkstoffwechselregulation die Möglichkeit der Einflußnahme des Guanidins hierauf. Bei der vollentwickelten Guanidintetanie findet sich immer eine beträchtliche Herabsetzung des Ca-Gehaltes des Blutes. Weiter konnten wir antagonistiche Beziehungen zwischen Guanidin und Nebenschilddrüsenextrakt an der calcämischen Kurve bei Kaninchen nachweisen. Wir sind deshalb aber nicht berechtigt zu schließen, daß die parathyreoprive Tetanie und die Spasmophilie nichts anderes als Guanidinvergiftungen seien. Wenn auch die Guanidinvergiftung in vielen Punkten weitgehend übereinstimmt mit der parathyreoptiven Tetanie, so dürfen doch eine Reihe von Beobachtungen, die eine Verschiedenheit der beiden Zustände anzeigen, nicht unberücksichtigt bleiben, so z. B. die Beobachtung, daß sich auch bei chronischer Guanidinvergiftung nie ein Schichtstar bildet, wie dies sowohl bei der parathyreopriven als auch der idiopathischen Tetanie häufig beobachtet wird. Andererseits ist aber auch zu bedenken, daß es etwas anderes ist, wenn man einem gesunden Tier Guanidin zuführt, oder ob man eine Guanidinwirkung bei Ausfall oder Schädigung eines an sich lebenswichtigen Organes untersuchen will. Beim gesunden Tier besteht immerhin die Möglichkeit der Gegenregulation, die natürlich beim parathyreopriven Tier fehlt.

Wir glauben nicht, daß die bisher angestellten Untersuchungen genügen, um eine Identifizierung dieser beiden Zustandsbilder zu rechtfertigen, trotz weitgehender Übereinstimmung in einzelnen Symptomen.

Wir sind vielmehr der Meinung, daß das Guanidin im Verlaufe der Stoffwechselstörung, die zweifelsohne bei jeder Form der Tetanie vorliegt, in erhöhtem Maße gebildet wird. Deshalb entsteht erhöhte Ausscheidung und andererseits eine Anreicherung von Guanidinen in bestimmten Organen z. B. im Gehirn, Leber und Nieren *(Max Mapes* [24]*)*. Das entstehende Guanidin kann nunmehr, entsprechend seinen pharmakologischen Eigenschaften, seine Wirkung im Sinne einer Verstärkung der schon bestehenden Störung entfalten. Wir sind auf Grund unserer Untersuchungen an der calcämischen Kurve berechtigt, anzunehmen, daß das *Guanidin* störend in die Kalkstoffwechselregulation eingreifen kann, andererseits Epithelkörperchenextrakt diesen Vorgang hemmen kann. Damit ist das Guanidin in seiner Beziehung zur Tetanie als auslösendes Moment nicht bestimmt, sondern als ein infolge der Störung entstehendes, intermediäres Stoffwechselprodukt, das allerdings in der Lage ist, die bestehende Stoffwechselstörung in ihren Symptomen zu potenzieren.

Zusammenfassung.

1. Die sich widersprechenden Resultate der Untersuchung über die Beziehung des Guanidins zu den verschiedenen Formen der Tetanie werden gegenübergestellt.

2. Es wurde über die Isolierung von Guanidin als Chloraurat aus dem Urin eines an Spasmophilie erkrankten Säuglings berichtet. Es wurde dabei eine vermehrte Guanidinausscheidung gefunden.

3. Es wurde gezeigt, daß das Guanidin den Blutkalkspiegel des Kaninchens beträchtlich herabsetzt.

4. Der Einfluß des Guanidins auf die calcämische Kurve des Kaninchens wurde untersucht und dabei gefunden, daß eine charakteristische Beeinflussung besteht, und die Wirkung des Guanidins über ein übergeordnetes Stoffwechselmoment erfolgt.

5. Die Guanidinwirkung an der calcämischen Kurve konnte durch Epithelkörperchenextrakt in Gestalt des „Para-Thor-Mone" aufgehoben werden.

6. Es wurde die Ansicht geäußert, daß das Guanidin zwar nicht als Ursache der Tetanie anzusehen ist, daß es aber im Verlaufe dieser Störung entsteht, und dann potenzierend wirken kann.

Literaturverzeichnis.

[1] *Fühner, H.:* Arch. f. exper. Path. **65**, 401—427 (1911). — [2] *Noel Paton, D.* u. *L. Findlay:* Quart. J. exper. Physiol. **10**, 203, 315, 377 (1916). — [3] *Koch, F. W.:* J. of biol. Chem. **12**, 312 (1912); **15**, 43 (1913). — [4] *Noel Paton, D.* u. *J. S. Sharpe:*

Quart. J. exper. Physiol. **16**, 57—59 (1926). — [5] *Findlay, L.* u. *J. S. Sharpe:* Quart. J. Med. **13**, 433—436 (1920). — [6] *Sharpe, J. S.:* Biochemic. J. **14**, 46—47 (1920). — [7] *Traut, E.* u. *Mac. Fate:* J. amer. med. Assoc. **96**, 266—268 (1931). — [8] *Kühnau, J.:* Arch. f. exper. Path. **115**, 75—87 (1926). — [9] *Frank, E.* u. *J. Kühnau:* Klin. Wschr. **1925**, 1170. — [10] *Burns* u. *Sharpe:* Quart. J. exper. Physiol. **1917**, 345, 361. — [11] *Greenwald, S.:* J. of biol. Chem. **34**, 103—118 (1918). — [12] *Greenwald, J.:* J. of biol. Chem. **59**, 329—337 (1924). — [13] *Raida* u. *Liegmann:* Z. exper. Med. **41**, 358 bis 362 (1924). — [14] *Frank, Stern* u. *Nothmann:* Z. exper. Med. **24**, 341—370 (1921). — [15] *Watanabe:* J. of biol. Chem. **36**, 531—546 (1918). — [16] *Bayer, G.:* Z. exper. Med. **27**, 119 (1922). — [17] *Trendelenburg* u. *Goebel:* Arch. f. exper. Path. **89**, 171 (1921). — [18] *Fuchs, A.:* Arch. f. exper. Path. **37**, 79—85 (1923). — [19] *Kühnau* u. *Nothmann:* Z. exper. Med. (1925); **44**, 505—513 (1925). — [20] *Herxheimer:* Dtsch. med. Wschr. **50**, Nr 43, 1463—1465 (1924). — [21] *Herxheimer:* Virchows Arch. **256**, 275—320 (1925). [22] *Herxheimer:* Klin. Wschr. **1927**, 2268. — [23] *Bomskov* u. *Moschinski:* Z. exper. Med. **83**, 326—335 (1932). — [24] *Mapes, Max:* Biochemic. J. **22**, 930—936 (1928.

Düsseldorf, Kinderklinik der Med. Akademie.

(Aus der Kinderabteilung [Stellvertr. Leiterin: Dr. *Martha Richter*] der städtischen Krankenanstalt [Direktor: Prof. Dr. *Böttner*] zu Königsberg.)

Tetrophantherapie bei der spinalen Kinderlähmung.

Von

Dr. **Martha Richter.**

(Eingegangen am 23. März 1934.)

Die Therapie der spinalen Kinderlähmung gilt noch als relativ unbefriedigend. Am häufigsten wird noch die Anwendung von Rekonvaleszentenserum empfohlen. Wir behandelten im Laufe der letzten 2 Jahre 8 Fälle. Obwohl die Zahl klein ist, so gewannen wir doch einen so überzeugenden Eindruck von der Wirksamkeit der intralumbalen Tetrophanbehandlung, daß wir die weitere Anwendung dringend empfehlen müssen. Von den 8 Patienten, von denen 7 die Tetrophaninjektion im akuten bzw. subakuten Stadium erhielten, wurden 5 innerhalb kürzester Zeit restlos geheilt und 2 mit geringem Restbefund entlassen. Ein Fall wurde erst vom 60 Tage an mit Tetrophan behandelt, kurz vor der Verlegung in den Heimatsort, und konnte nicht weiter beobachtet werden. Ich lasse die Krankengeschichten in kurzem Auszuge folgen.

Fall 1. L. F., 3 Jahre alt. Am 4. 7. 32 plötzlich erkrankt mit hohem Fieber, Unruhe und Reizbarkeit. Am 10. 7. Lähmung des linken Armes, starke Empfindlichkeit beim Anfassen, andauernde Schweiße. Aufnahme am 12. 7. 32. Befund: Blasses weinerliches Kind, das bei jeder Berührung aufschreit. Leichte Nackensteifigkeit. Rachen bläulich rot verfärbt, Zunge dick belegt. Beine fallen schlaff auf die Unterlage zurück, Füße werden leicht bewegt, Patellarreflexe fehlen beiderseits, Achillessehnenreflex rechts −, links +. Linker Arm fällt ebenfalls schlaff zurück, Finger werden bewegt, Reflexe +. Bauchdeckenreflexe fehlen beiderseits. 12. 7. Lumbalpunktion: Pandy +, Fibringerinnsel +. 13. 7. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan. 15. 7. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan, Nackensteifigkeit zurückgegangen. 18. 7. Lumbalpunktion, 2 ccm Tetrophan, linkes Bein wird ganz leicht bewegt. 21. 7. Lumbalpunktion, 2 ccm Tetrophan. 24. 7. Lumbalpunktion, 2 ccm Tetrophan. Stimmung jetzt gut. Wegen der Kühle der Beine wird mit Padutininjektionen begonnen. 3. 8. Linkes Bein wird besser bewegt, Patellerreflex +. Rechtes Bein unverändert, ebenso linker Arm. Beginn mit Röntgenbestrahlungen des Rückenmarks. 6. 8. Bisher 4 Röntgenbestrahlungen. Linke Hand wird bis zum Munde geführt. 11. 8. 6. und letzte Röntgenbestrahlung. Linker Arm wird weitgehender bewegt, Schulter geht noch mit. Linkes Bein wird leicht angezogen. Rechtes Bein unverändert. 3. 9. Besserung des Allgemeinzustandes. Linkes Bein wird völlig bewegt. Rechtes Bein zeigt leichte Bewegung im Knie- und Fußgelenk. Linker Arm wird frei bewegt. 5. 9. Lumbalpunktion, Liquor jetzt normal. Kind stellt sich heute zum ersten Male auf. 8. 10. Rechtes Bein bleibt in der Beweglichkeit noch leicht zurück. Reflex abgeschwächt. Verlegung in orthopädische Behandlung. Nachuntersuchung nach 3 Monaten: Kind läuft völlig frei, ohne zu hinken. Rechtes Bein in angedeuteter X-Beinstellung, Reflex noch abgeschwächt.

Fall 2. D. H., 2 Jahre alt. Am 15. 8. 32 Erkrankung mit Fieber, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Am 16. 8. Halsentzündung festgestellt. Am 17. 8. hängt plötzlich

der linke Arm schlaff herunter. Aufnahme am 18. 8. 32. Befund: Sehr ängstliches Kind mit schlaffer Lähmung des linken Armes. 18. 8. Lumbalpunktion, Liquor normal. Beginn mit Röntgenbestrahlung des Rückenmarks. 24. 8. Bisher 4 Röntgenbestrahlungen. Linker Arm unverändert. Rechtes Bein wird heute angezogen gehalten. Beim Anfassen besteht starke Empfindlichkeit. Lumbalpunktion o. B. 10. 9. 7. und letzte Röntgenbestrahlung. Linker Arm noch völlig gelähmt, Parese des rechten Beines. 11. 10. Befund unverändert, es zeigt sich bereits deutliche Atrophie am linken Arm, beginnende am rechten Bein. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan (60. Krankheitstag). 17. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 20. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. Seit einigen Tagen empfindlicher beim Anfassen. Kind stellt sich jedoch zum ersten Male spontan auf, nachdem es im Laufe der 9 Wochen nicht einmal sitzen wollte. 24. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. Läuft an Gegenständen entlang. 26. 10. Läuft bereits frei herum, hinkt leicht. 27. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. Am 30. 10. Verlegung in die Heimatstadt. Am linken Arm deutliche Atrophie, leichtes Schlottergelenk, mäßige Atrophie des rechten Beines, Reflexe fehlen.

Fall 3. U. A., 3 Jahre alt. Plötzliche Erkrankung am 22. 9. 32 mit Erbrechen, hohem Fieber und verdrießlicher Stimmung. Kind wollte nicht mehr auf den Arm der Mutter. Anschließend leichtes Schwitzen, zunehmende Empfindlichkeit. Aufnahme am 24. 9. 32. Befund: Hochfieberndes Kind, bei dem der Kopf nach links hängt. Reflexe normal, keine meningitischen Zeichen. 24. 9. Lumbalpunktion: Pandy +, Zellen 320/3. Fibringerinnsel ++. 26. 9. Lumbalpunktion: Zellen 160/3. Kind ist auffallend schläfrig und matt, Sprache verwaschen, mühsam, Reflexe in beiden Beinen sehr schwach auslösbar. Linker Arm kann nicht mehr gehoben werden. 27. 9. Beginn mit Röntgenbestrahlung des Rückenmarks. 4. 10. 4. und letzte Röntgenbestrahlung des Rückenmarks. Allgemeinbefinden gebessert, linker Arm unverändert gelähmt, Beine o. B. 8. 10. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan. 10. 10. Kind setzt sich spontan, Kopfhaltung noch schief, linker Arm unverändert. 12. 10. Lumbalpunktion 1,5 ccm Tetrophan. 13. 10. Kind stellt sich und läuft im Bett umher. 17. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. Linker Arm wird seit 2 Tagen etwas gehoben. 21. 10. Linker Arm wird zum ersten Male über die Horizontale gehoben. Sprache frei. 24. 10. Linker Arm wird nach allen Richtungen frei bewegt, Entlassung nach Hause.

Fall 4. D. B., 3 Jahre alt. Am 27. 9. 32 plötzlich erkrankt mit hohem Fieber, Brechreiz und allgemeiner Hinfälligkeit. Eine Woche lang als Grippe behandelt. Eines Tages stand Kind nicht mehr, das rechte Bein wurde geschont. Befund: Reizbares, stark schwitzendes Kind, das nicht sitzen kann. Rechtes Bein wird nur wenig bewegt, Reflex abgeschwächt, links gesteigert. 3. 10. Lumbalpunktion: Pandy +, Zellen 150/3, Fibringerinnsel +. 1. Röntgenbestrahlung des Rückenmarks. 4. 10. 2. und letzte Röntgenbestrahlung des Rückenmarks. 5. 10. Lumbalpunktion: Pandy +, Zellen 80/3. 8. 10. Pandy -, Zellen 20/3, 1 ccm Tetrophan. 10. 10. Setzt sich zum ersten Male spontan auf, Reflex am rechten Bein abgeschwächt. 12. 10. Lumbalpunktion: Zellen 20/3, 1,5 ccm Tetrophan. 14. 10. Läuft am Bettgitter entlang. 17. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 20. 10. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 22. 10. Läuft wesentlich besser, Reflex noch abgeschwächt. 25. 10. Läuft allein, beginnende Atrophie am rechten Unterschenkel. 28. 10. Verlegung zur orthopädischen Klinik.

Fall 5. E. M., 8 Jahre alt. Am 8. 10. 32 plötzlich erkrankt mit hohem Fieber, Schnupfen und Schmerzen im Rücken. Anschließend heftige Schmerzen in beiden Beinen. Kind schwitzt stark, kann nicht mehr sitzen und stehen. Aufnahme am 11. 10. 32. Befund: Hochfieberndes, sehr empfindliches Kind, das mit angezogenen Beinen im Bett liegt. Kernig +. Rechter Arm wird nur im Unterarm bewegt. Rechts Patellarreflex wesentlich lebhafter als links. 11. 10. Lumbalpunktion, Liquor o. B., 1 ccm Tetrophan. 12. 10. Schmerzen geringer, übriger Befund unver-

ändert. 13. 10. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan. 14. 10. Rechter Arm völlig frei, Beine noch angezogen. 15. 10. Kind steht im Bett, zeigt keinen pathologischen Befund mehr. 18. 10. Kind ist nicht mehr im Bett zu halten, steht auf. 22. 10. Geheilt nach Hause entlassen.

Fall 6. M. B., 13 Jahre alt. Erkrankung mit zunehmender Müdigkeit und Gliederschmerzen. Eines Tages nach dem Radfahren nicht mehr aufgestanden, lag dann 3 Wochen fest zu Bett. Währenddessen häufig Erbrechen, Kopfschmerzen, starke Schweiße, subfebrile Temperaturen. Bei jeder Bewegung Schmerzen im Rücken, Sitzen unmöglich. Als Ischias eingewiesen am 10. 6. 33. Befund: Umfang des linken Beines schwächer als rechts (Differenz 1 cm). Anheben des linken Beines ist unmöglich. Aufsetzen erfolgt äußerst mühevoll durch Aufstützen mit beiden Händen. Patellarreflex links abgeschwächt, Achillessehnenreflex beiderseits +. 12. 6. Lumbalpunktion, Liquor normal. 13. 6. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan. 17. 6. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 18. 6. Sitzt relativ gut, Bein kann gehoben werden. Linker Reflex noch abgeschwächt. 23. 6. Lumbalpunktion, 2 ccm Tetrophan. 24. 6. Läuft bereits, hinkt noch, Reflex wie oben. 27. 6. Geht ohne zu hinken. 3. 7. Geheilt nach Hause. Nachuntersuchung am 27. 2. 34: Befund normal.

Fall 7. K. B., 7 Monate alt. Vor einer Woche erkrankt mit Erbrechen und hohem Fieber. Seit einigen Tagen allgemeine Steifheit, linker Arm wurde nicht mehr bewegt. Am 17. 1. 34 als Grippe eingewiesen. Befund: Magerer Säugling in sehr weinerlicher Stimmung, schwitzt sehr stark. Linker Arm liegt schlaff auf der Unterlage, Hand wird bewegt, Reflexe +. Kopf wird schief nach links gehalten. Keine meningitischen Zeichen. 17. 1. Lumbalpunktion, Liquor sehr trüb, Pandy ++, Zellen hochgradig vermehrt, regelrechtes Spinnwebsgerinnsel +, Zucker ++. 0,4 ccm Tetrophan. 19. 1. Lumbalpunktion: Pandy +, Zellen 200/3, Fibringerinnsel +. 0,5 ccm Tetrophan. 20. 1. Unterarm wird leicht bewegt. 22. 1. Lumbalpunktion; Zellen 120/3, 0,5 ccm Tetrophan. 26. 1. Lumbalpunktion: Zellen 60 ,3 0,6 ccm Tetrophan. 27. 1. Linker Arm wird auch im Oberarm bewegt, nicht über Horizontale hinaus. 30. 1. Lumbalpunktion: Zellen 25/3, 0,8 ccm Tetrophan. 5. 2. Lumbalpunktion: 0,8 ccm Tetrophan. 11. 2. Linker Arm wird heute völlig bewegt, Gegenstände werden fest gehalten. Kopf wird noch schief nach links gehalten. 12. 2. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan. 16. 2. Blutinjektion wegen Maserninkubation. Kind ist sehr munter, linker Arm wird ebenso wie der rechte bewegt. Kopf wird gerade gehalten. 27. 2. Beginnende Masern. 6. 3. Lumbalpunktion, 1,2 ccm Tetrophan. 10. 3. Geheilt entlassen.

Fall 8. T. H., 2 Jahre alt. Vor 4 Wochen vom Stuhle gefallen. Seitdem konnte Kind nicht mehr stehen und wollte auch nicht mehr sitzen. Überweisung in orthopädische Klinik. Röntgenfilm ergab fragliche Fissur am rechten Trochanter. Bein wurde abduziert gelagert. Bald wurde auch das linke Bein nicht mehr bewegt. Nackensteifigkeit trat auf. Am 20. 1. 34 Aufnahme. Einweisung erfolgt als Verdacht auf tuberkulöse Meningitis. Befund: Stark schwitzendes Kind, sehr empfindlich beim Anheben des Gesäßes. Keine meningitischen Zeichen. Beide Beine werden nur wenig bewegt, Reflexe fehlen beiderseits. Kein Fieber. 20. 1. Lumbalpunktion: Pandy +, Zellen 15/3. 23. 1. Lumbalpunktion, 0,6 ccm Tetrophan. 26. 1. Lumbalpunktion, 1 ccm Tetrophan, Beine werden seit 2 Tagen mehr bewegt. 30. 1. Kind sitzt zum ersten Male. 31. 1. Lumbalpunktion, 1,3 ccm Tetrophan. 5. 2. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 8. 2. Richtet sich am Bettgitter spontan auf. 10. 2. Stellt sich immer wieder auf, läuft am Gitter entlang, Reflexe fehlen noch. 11. 2. Fieber, katarrhalische Erscheinungen. 13. 2. Wieder munter, fieberfrei. Lumbalpunktion, 1,2 ccm Tetrophan. 15. 2. Beginnendes Masernexanthem. 27. 2. Kind stellt sich wieder auf, Reflexe zum ersten Male +. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. 6. 3. Lumbalpunktion, 1,5 ccm Tetrophan. Kind läuft allein, Reflexe jetzt leicht auslösbar. 10. 3. Geheilt entlassen.

Tabelle 1.

Name, Alter	Klinischer Befund	Art der Behandlung	Beginn der Tetrophan-behandlung	Zahl der Injektionen	Gesamtdosis d. Tetrophan ccm	Aufenthalts-dauer	Ergebnis
Fall 1. Liselotte F., 3 Jahre alt	Lähmung des linken Armes und beider Beine	Tetrophan-behandlung, dann 6 Röntgen-bestrahlungen des Rücken-marks	10. Tag (Krank-heits-tag)	5	8,5	3 Monate	Geringer Restbefund am rechten Bein
Fall 2. Dora H., 2 Jahre alt	Lähmung des linken Armes und Parese des rechten Beines	7 Röntgen-bestrahlungen, dann Tetrophan-behandlung	60. Tag	5	7	$10^1/_2$ Wochen	Starker Restbefund am linken Arm, geringer am rechten Bein
Fall 3. Ursula A., 3 Jahre alt	Lähmung des linken Armes, Schiefhaltung des Kopfes und Sprachstörung	4 Röntgen-bestrahlungen, dann Tetrophan-behandlung	17. Tag	3	4	4 Wochen	Geheilt
Fall 4. Doris B., 3 Jahre alt	Parese des rechten Beines	2 Röntgen-bestrahlungen, dann Tetrophan-behandlung	13. Tag	4	5,5	4 Wochen	Leichter Restbefund am rechten Bein
Fall 5. Elfriede M., 8 Jahre alt	Parese des rechten Armes	Nur Tetrophan-behandlung	4. Tag	2	2	$1^1/_2$ Wochen	Geheilt
Fall 6. Margarete B., 13 Jahre alt	Parese des linken Beines	Nur Tetrophan-behandlung	25. Tag	3	4,5	$3^1/_2$ Wochen	Geheilt
Fall 7. Kurt B., 7 Monate alt	Lähmung des linken Armes, Schiefhaltung des Kopfes	Nur Tetrophan-behandlung	8. Tag	8	5,6	$7^1/_2$ Wochen	Geheilt
Fall 8. Traute H., 2 Jahre alt	Parese beider Beine	Nur Tetrophan-behandlung	30. Tag	7	8,5	7 Wochen	Geheilt

Die letzten 4 Fälle, bei denen nur Tetrophan zur Anwendung kam, zeigten also volle Wiederherstellung innerhalb kürzester Zeit. Bei den ersten 4 Patienten wurde in Anbetracht der bisherigen Aussichtslosigkeit therapeutischer Maßnahmen bei der spinalen Kinderlähmung außerdem noch Röntgenbestrahlung des Rückenmarks vorgenommen. Die Anregung dazu ging von einer im Juli 1932 aus der Freiburger Kinderklinik erschienenen Arbeit von *C. Noeggerath, M. Schneider* und *A. Viethen* aus, die eine Nachprüfung sehr empfehlen. Bei Fall 1 ging die Tetro-

phanbehandlung der Röntgenbestrahlung voraus, bei Fall 2 folgte sie im Anschluß an die Röntgenbehandlung. In Fall 3 und 4 stellten wir einige Röntgenbestrahlungen an den Anfang. Welche von beiden Maßnahmen für den günstigen Ausgang entscheidend war, läßt sich nicht einwandfrei beurteilen. Wir glauben jedoch keinen Fehlschluß zu tun, wenn wir annehmen, daß auch hier die Tetrophanbehandlung für den guten Erfolg verantwortlich gemacht werden muß. — Was uns besonders auffiel, war das schlagartige Eintreten von Besserungen. Die dynamischen Funktionen machten häufig geradezu sprungartige Fortschritte. Kinder, die bis dahin nur gelegen hatten, setzten sich auf einmal spontan oder stellten sich sogar auf. Dies geschah zuweilen am Tage der Injektion, oft am nächsten oder übernächsten Tage. Selbst bei dem Tetrophan-Spätfall (Fall 2) fing das Kind, das wochenlang gelegen hatte und nicht einmal angelehnt sitzen wollte, an, nach der 3. Injektion aufzustehen, und nach weiteren 4 Tagen lief es trotz der ausgeprägten Atrophie. Bei der intralumbalen Tetrophaninjektion haben wir Nebenwirkungen, abgesehen von der Schmerzhaftigkeit bei großen Dosen, nie beobachtet. Zur Milderung dieser Beschwerden gaben wir, wie seinerzeit angegeben, vorher Papavydrin- bzw. Perparinzäpfchen und anschließend zuweilen noch eine Luminalinjektion.

Zusammenfassung.

Bei spinaler Kinderlähmung wurden mit intralumbalen Tetrophaninjektionen im akuten bzw. subakuten Stadium sehr gute Erfolge erzielt.

Königsberg i. Pr., Kinderabteilung der städt. Krankenanstalt.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien.
Vorstand: Prof. *R. Maresch.*)

Die anatomischen Grundlagen und die Entstehung der sog. Querschatten in den Metaphysen wachsender Knochen.

Von

H. Hamperl.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. März 1934.)

Über die röntgenologisch leicht nachweisbaren Querschatten in den Metaphysen wachsender Knochen wurden in den letzten Jahren von klinischer Seite zahlreiche Beobachtungen veröffentlicht[1]. Trotzdem herrscht über ihr morphologisches Substrat noch keine Klarheit, wenn wir von den im Verlaufe der Rachitis und der *Möller-Barlow*schen Krankheit auftretenden Querschatten absehen (s. die Zusammenstellung bei *de Bruin*). Im allgemeinen unterscheidet man zwischen ganz *zarten Querlinien*, die als Jahreslinien oder Wachstumslinien den Röntgenologen gut bekannt sind und als Ausdruck eines zeitweiligen Wachstumsstillstandes gedeutet werden, und *breiteren Schattenbändern*. Diese gehen aber sicherlich mit keinem Wachstumsstillstand einher *(Opitz)* und sind nur insoferne vom Knochenwachstum abhängig, als sie in schneller wachsenden Knochen breiter, in langsamer wachsenden schmäler sind, worauf schon *Wegner* (s. unten) hingewiesen hat.

Das Auftreten solcher breiter schattengebender „Streifen" ist beim Menschen vor allem nach Darreichung von *Phosphor (Phemister, Stubenrauch, Wiese)*, bzw. *Phosphorlebertran (Bergmann, Brandes, Zillner)* beobachtet worden. Als erster hat *Wegner* vor 60 Jahren experimentell zeigen können, daß sich bei längerer Darreichung kleinerer Phosphorgaben statt normaler Spongiosa an der Epiphysenfuge eine Schichte — wie er meinte — „kompakten" Knochens entwickelt. Die Entstehung dieser „Phosphorschichte" führte er auf einen formativen Reiz des Phosphors, also vermehrte Knochenbildung, zurück, eine Ansicht, der sich auch *Phemister* angeschlossen hat. Verminderte Resorption allein oder zusammen mit vermehrter Knochenneubildung wird von *Kassowitz* bzw. *Miwa* und *Stölzner*, verminderte Resorption *und* Apposition von *Otsuki* und *Hellner* angenommen. *Heß* und *Lewis* und mit ihnen *Wiener* und *Wiese* sehen das Wesentliche in einer „Hypermineralisation", also einer vermehrten Ablagerung von Kalksalzen, bzw. ebenfalls in einer vermehrten Knochenbildung *(Heß* und *Weinstock)*. — Röntgenologisch genau so wie die Phosphorschichte aussehende quere Schattenbänder wurden von *Kasahara* und *Hiroshima, Park, Jackson* und *Kajdi, Kraft* und *Kato*, sowie *Vogt* bei *chronischer Bleivergiftung* im Kindesalter festgestellt. Sie sind von *Vogt*, sowie *Park, Jackson* und *Kajdi*, unter anderem auch auf eine Einlagerung von Bleisalzen in den wachsenden Knochen zurückgeführt worden. — Bei experimenteller *chronischer Arsenvergiftung* hat *Gies* ähnliche Befunde wie *Wegner* bei Phosphorvergiftung erheben können. — Schließlich können solche breite Schattenbänder auch bei *D-Hypervitaminose* auftreten und sind nach Gaben

[1] Nachtrag bei der Korrektur: Über das französische Schrifttum orientiert die Arbeit von *Péhn, Policard* und *Boucomont* (J. med. Lyon 5. 9. 1931), auf deren Inhalt leider nicht mehr eingegangen werden kann.

von Lebertran *(Birk, Opitz)* betrahltem Ergosterin *(Heß* und *Lewis, Harris* und *Innes, Shol, Goldblatt* und *Brown, Nikolajeff-Zimbler, Wiener, Wiskott* u. a.), sowie nach (Höhen-) Sonnenbestrahlung *(Bergmann, Heß* und *Lewis)* beschrieben worden.

Da über den feineren Bau dieser breiten Schichte besonders beim Menschen nur wenige Angaben vorliegen, seien 2 eigene einschlägige Fälle [1] genauer mitgeteilt.

Abb. 1. Fall 1. Distales Femurende. Auf das Doppelte vergrößertes Röntgenbild einer dünnen Knochenscheibe. Der breite Streifen in der Metaphyse erscheint in ein dichtes Netzwerk feiner Bälkchen aufgelöst.

Fall 1. [2] 13 Monate altes Mädchen. Beiderseitiger, rechtsseitig stärker ausgesprochener, angeborener Klumpfuß. *Tay-Sachs*sche amaurotische Idiotie.

[1] Diese sowie die übrigen dieser Mitteilung zugrunde liegenden Fälle stammen aus dem Karolinen-Kinderspital der Gemeinde Wien, dessen Leiter, Herrn Prof. *W. Knöpfelmacher*, ich an dieser Stelle für seine gütige Unterstützung auch durch Überlassung der Krankengeschichten herzlichst danke.

[2] Dieser Fall wurde von *W. Knöpfelmacher* am 7. 12. 32 in der Wiener Gesellschaft für Kinderheilkunde vorgestellt, wobei der Vortragende auf die Rolle des Vigantols an Hand der noch zu Lebzeiten des Kindes aufgenommenen Röntgenbilder hinwies. Verfasser hat den Fall in der Vereinigung pathologischer Anatomen Wiens am 30. 1. 33 vorgewiesen.

Nach Angaben, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. *Buchwald* (Wien) verdanke, bekam das Kind im 7. Monat vor seinem Tode *Vigantol* 2mal 3 Tropfen täglich, im 6. und 5. Monat vor dem Tode *Phosphorlebertran* (Oleum jecoris aselli 100,0; Phosphor 0,01) täglich 1 Kaffeelöffel. Sicher ist, daß es $3^1/_2$ Monaten vor seinem Tode weder Lebertran noch Vigantol erhielt. Wachstum normal, Wa.R. im Blutserum negativ. Die Obduktion (Prot.-Nr. 1383/28) ergab außer einer Lobulärpneumonie und einer diffusen Gliose des Gehirns nur in den Nieren einen bemerkenswerten Befund. Im Mark und besonders an der Rindenmarkgrenze finden sich bei der histologischen Untersuchung reichlich grobe Kalkkörner ohne entzündliche Reaktion um diese Stellen. Herz, Aorta, andere arterielle Gefäße, Magenschleimhaut, Haut, Nebennieren und Pankreas waren makro- und mikroskopisch normal. Die Untersuchung der Schädelknochen ergab ein teilweises Verstrichensein der Nähte, sonst aber auch bei histologischer Untersuchung keinen krankhaften Befund. An den knorpelig vorgebildeten Knochen (Femur, Tibia, Wirbelkörper, Rippen, Fußwurzelknochen, Fibula) war an der präparatorischen Verkalkungszone keine krankhafte Veränderung feststellbar. Die primäre Spongiosa setzt sich in ganz normaler Weise in die Bälkchen der sekundären Spongiosa fort, die Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen enthält.

Die sekundären Spongiosabälkchen strahlen nun in eine parallel zur Knorpel-Knochengrenze verlaufende, bandförmig die ganze Metaphyse durchsetzende Zone ein, aus der wiederum gegen die Markhöhle zu normal gestaltete Spongiosabälkchen hervorgehen. Diese Zone ist es nun, die auf Röntgenbildern als queres Schattenband (s. Abb. 1), am aufgesägten Knochen als kompakte Knochenschichte in Erscheinung tritt. Die *Breite* dieser Zone steht in den untersuchten Knochen in einem überall gleichbleibenden bestimmten Verhältnis zu ihrer *Entfernung von der Knorpelknochengrenze,* so zwar, daß sie dort am breitesten erscheint, wo sie am weitesten von der Knorpel-Knochengrenze entfernt ist und am schmälsten dort, wo sie ihr am nächsten liegt. Ein Blick auf die Tabelle (Tab. 1) zeigt uns, daß der Abstand des Streifens von der Knorpel-Knochengrenze immer ungefähr das $2—2^1/_2$fache seiner Breite beträgt. Daß die Verhältniszahlen nicht absolut gleich sind, hängt wohl mit kleinen Schwankungen in der Wachstumsschnelligkeit während der Beobachtungszeit zusammen. Aus dem Vergleich der einzelnen Knochen geht aber weiterhin hervor, daß Breite und Abstand bei den schnell wachsenden Knochen am größten (Rippe), bei langsam wachsenden Knochen am kleinsten sind (Wirbelkörper). Diese Abhängigkeit von der

Tabelle 1. Zu Fall 1.

	Breite des Streifens mm	Zwischenraum: Streifen-knorpelfuge mm	Verhältnis
Rippe	3,1	8,25	2,6
Femur distal . . .	3,0—3,5	8,0	2,6
Tibia distal	3,0	6,0	2,0
Fibula proximal . .	3,0	6,0	2,0
Femur proximal . .	2,7—0,8	6,6—1,9	2,0
Tibia proximal . .	2,0--2,2	5,0—5,5	2,5
Fußwurzelknochenkerne	0,44—0,25	0,93—0,53	2,0
Wirbelkörper . . .	0,18	0,4	2,1

Wachstumsgeschwindigkeit ist auch an ein und demselben Streifen zu sehen, wenn an einer Epiphysenfuge die Wachstumsgeschwindigkeit nicht überall dieselbe ist, wie z. B. an der proximalen Femurepiphyse; an der dem Oberschenkelhals entsprechenden Stelle wächst der Knochen bekanntlich schneller als an der dem Trochanter zugekehrten Seite und

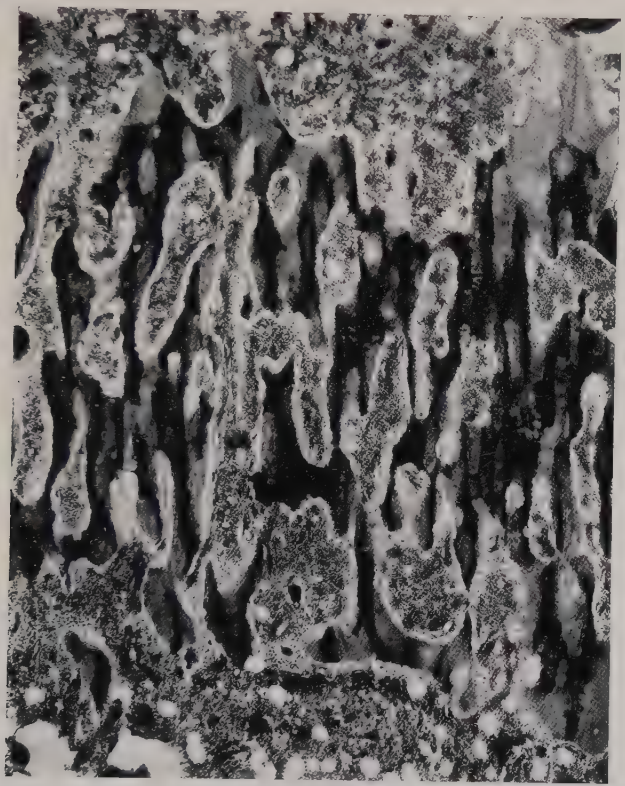


Abb. 2. Fall 1. Proximales Femurende. Formolfixiert, in 5 %iger Salpetersäure entkalkt. Hämatoxylin-Eosin. Schnitt durch die Gegend des breiten Streifens in der Metaphyse. Netzwerk von Knochenbälkchen, die sehr reichlich Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen enthalten. Keine Ostoklasten.

zeigt hier dementsprechend einen breiteren Streifen in größerem Abstand. Die Tabelle könnte daher gewissermaßen zum Vergleich der Wachstumsschnelligkeit der einzelnen Knochen dienen.

Grundsätzlich weist der Streifen in allen untersuchten Knochen denselben *histologischen Bau* auf (s. Abb. 2). Er besteht aus vorwiegend in der Längsrichtung des Knochens angeordneten Knochenbälkchen, die weit über das physiologische Maß hinausgehende Einschlüsse verkalkter Knorpelgrundsubstanz enthalten. Diese läßt noch die typische Anordnung der nach Zerstörung der queren Scheidewände zwischen den

Knorpelzellen stehengebliebenen Längsbalken erkennen. Uneröffnete Knorpelzellen fehlen. Die leeren Knorpelzellhöhlen sind durch Knochensubstanz ausgefüllt (Globuli ossei) und von geflechtartigem und lamellärem Knochen in größerer und geringerer Dicke überzogen. Zwischen den längsgestellten Balken finden sich quere Brücken, die teils rein aus Knochensubstanz bestehen, teils ebenfalls Reste verkalkter Knorpel-Grundsubstanz enthalten, welche als quere Balken die längsverlaufenden knorpeligen Einschlüsse verbinden. Von außen her liegen diesem dichten Netzwerk von Knochenbälkchen vereinzelte Ostoklasten an. Die Maschen des Netzwerkes sind, ebenso wie die Zwischenräume zwischen der übrigen Spongiosa, epi- und diaphysenwärts von der beschriebenen Zone von rotem Mark erfüllt. Schließlich ist noch zu erwähnen, daß der erwähnte Streifen, dort wo er an die Corticalis anstößt, diese durchsetzt, bzw. in den Bau der Diaphyse aufgenommen ist.

Fall 2. 16 Monate altes Mädchen, rechtzeitig geboren. Beide Eltern und Kind Wa.R. negativ. Seit dem 7. Lebensmonat im Gewicht zurückbleibend, so daß es bei seinem Tode nur 7200 g wiegt. Bekam nach Angaben, die ich Herrn Dr. *Weihsmann* verdanke, im 9. Lebensmonat etwa 3—4 Wochen lang *Phosphor-Lebertran* (Ol. jec. aselli 200,0, Ol. phosph. 10,0; 1 Kaffeelöffel täglich), dann bis zum Alter von $12^1/_2$ Monaten *Vigantol* (4—5 Tropfen täglich) und wurde mit *Höhensonne* bestrahlt. Ob nach dieser Zeit noch Lebertran oder Vigantol verabreicht wurde, ist nicht mit voller Bestimmtheit feststellbar. Tod an Pneumonie. Bei der Leichenöffnung (Prot.-Nr. 400/33) wurde eine Hypoplasie des Kleinhirns gefunden; im Femur war röntgenologisch folgender Befund zu erheben: Parallel zur Knorpelknochengrenze und $3^1/_2$ mm von ihr entfernt, verläuft in der distalen Metaphyse ein 2 mm breiter Schattenstreifen; in der proximalen Metaphyse schwankt der Abstand zwischen 2 und 1,5 mm, die Breite des Streifens zwischen $1^1/_2$ und 0,45 cm. Außerdem läßt sich in dem Zwischenraum zwischen diesem Streifen und der Knorpel-Knochengrenze noch ein zweiter, ganz unscharf abgegrenzter und nicht so deutlich ausgeprägter schattengebender Streifen erkennen, der die näher der Epiphyse zu gelegene Hälfte des Zwischenraumes einnimmt, aber nicht bis ganz an die Knorpel-Knochengrenze heranreicht.

Bei der *histologischen* Untersuchung zeigt sich, daß dem breiteren Schattenstreifen genau so wie im ersten Falle vorwiegend längsgestellte dicke Knochenbälkchen entsprechen, die durch breite Querbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 3). Sie schließen weit über das physiologische Ausmaß hinausgehend, Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz ein. Zeichen von in Gang befindlicher vermehrter Knochenneubildung oder -resorption fehlen. Dasselbe Bild findet sich an Stelle des schwächer ausgeprägten, näher an der Epiphysenfuge gelegenen Streifens. Für den breiteren Streifen läßt sich, was seine Dicke und den Abstand von der Epiphysenfuge anlangt, wiederum die oben erwähnte Abhängigkeit von der Schnelligkeit des Knochenwachstums feststellen.

Betrachten wir zunächst den von normaler Spongiosa erfüllten Zwischenraum zwischen der völlig normalen Knorpelknochengrenze und dem beschriebenen Streifen. Er entspricht dem Längenzuwachs des Knochens, während einer Zeit normaler enchondraler Ossifikation. Da

wir über das normale Längenwachstum der Knochen im Säuglings- und Kleinkindesalter genaue Angaben besitzen, ist es möglich, die Zeit zu bestimmen, während der Knochen normal wachsen konnte. Diese Berechnung ist freilich nur im ersterwähnten Fall mit dauernd normalem Wachstum ausführbar, da im 2. Fall eben wegen des Zurückbleibens im Wachstum Vigantol und Lebertran verabreicht wurde.

Abb. 3. Fall 2. Proximales Femurende, formolfixiert, in 5%iger Salpetersäure entkalkt. Hämatoxylin-Eosin. Schnitt durch die Gegend des breiten Streifens in der Metaphyse. Netzwerk von Knochenbälkchen, die etwas dicker sind als bei Fall 1, aber gleichfalls reichlich Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen enthalten. Keine Ostoklasten.

Nach *Wimberger* schwankt das Längenwachstum der Tibia bis in den ersten 13 Lebensmonaten zwischen 3 mm pro Monat (Sommer) und etwa 1,5 mm (Winter), im Mittel um etwa 2,5 mm. Dabei wächst die proximale Epiphyse schneller als die distale, und schneller als beide die distale Femurepiphyse. Da die Abstände der Streifen von der betreffenden proximalen und distalen Epiphyse der Tibia in unserem Falle zusammen 11 mm (6 + 5 mm) betragen, entspricht dies einem ungestörten Knochen-

wachstum von 4—$4^1/_2$ Monaten. Das heißt also, daß vor 4—$4^1/_2$ Monaten die Streifen, falls sie während dieser Zeit ihre Ausdehnung nicht verändert haben und die Wachstumsschnelligkeit während dieser Zeit — wie anzunehmen — eine normale war, unmittelbar dem Epiphysenknorpel angelegen haben müssen. Wir können aber nicht nur aus dem Abstand der Streifen von der Epiphysenfuge, sondern auch aus ihrer Breite — immer vorausgesetzt, daß sich ihre Ausdehnung nicht geändert hat — Schlüsse ziehen. Auf Grund der eben als Berechnungsgrundlage benützten Angaben über das Längenwachstum, von dem ja die Breite die Streifen abhängig ist, gelangen wir sowohl mit Hilfe der an der Tibia wie am Femur erhobenen Zahlen zu dem Schlusse, daß die Breite der Streifen dem Knochenzuwachs innerhalb von 2 Monaten entspricht. Gerade während dieser Zeit, also im 6. und 5. Monat vor seinem Tode, hat aber das Kind Phosphorlebertran erhalten, so daß also der jetzt gefundene Streifen mit größter Wahrscheinlichkeit als Ausdruck der Wirkung des Phosphors, bzw. Phosphorlebertrans auf die enchondrale Ossifikation angesehen werden kann. — Inwieweit außerdem noch die Vigantolgaben im 7. Monat vor dem Tode als Ursache in Frage kommen, läßt sich nicht mehr entscheiden. Jedenfalls könnte die gleichzeitig bestehende Kalkgicht der Niere auf die Vigantoldarreichung, bzw. -schädigung bezogen werden, deren konstantestes Symptom sie nach *Holtz* und *Brand* darstellt (s. auch den Fall *Putschar*). Auch im 2. Fall finden wir in der Anamnese Verabreichung von Vigantol und Lebertran angegeben, doch ist aus den oben angeführten Gründen eine Zeitberechnung wie im 1. Falle nicht möglich.

In welcher Weise war nun die enchondrale Ossifikation zu der kritischen Zeit verändert, daß an der Epiphysenfuge ein derartiger Streifen entstehen konnte, der dann infolge des weiteren bis zum Tode anhaltenden normalen Längenwachstums in die Metaphyse „hineinwanderte“? Es ist durchaus nicht erwiesen, daß die histologische Beschaffenheit des Streifens zur Zeit seiner Entstehung dieselbe war wie sie beim Tode des Kindes gefunden wurde. Sein Aufbau mag während des Hineinrückens in die Metaphyse Veränderungen erfahren haben, die jetzt nicht mehr aus dem histologischen Bilde ohne weiteres abzulesen sind. Wir können das ursprüngliche Aussehen des Streifens höchstens aus dem Vergleich mit entsprechenden klinischen und experimentellen Befunden erschließen, wie sie nach Zufuhr von Phosphor, bzw. Phosphorlebertran, Arsen, Blei oder D-Vitamin, von verschiedenen Forschern an wachsenden Knochen erhoben wurden. Der Wert älterer histologischer Angaben über die Entstehung solcher Querstreifen, bzw. Schichten, wird leider durch die seinerzeit herrschenden, jetzt aber aufgegebenen Anschauungen über die metaplastische Knochenbildung aus Knorpel bei der enchondralen Ossifikation beeinträchtigt. *Wegner* fand bei histologischer Untersuchung der „Phosphorschichte“ die Markräume durch lamellären Knochen

bis zur Weite Haversischer Kanälchen eingeengt, so daß das Bild an kompakten Knochen erinnerte. Dieselben Bilder wie *Wegner* meint auch *Gies* nach kleinen Arsengaben gesehen zu haben.

Nach *Kassowitz* ist jedoch die Phosphorschichte an der Epiphysenfuge niemals so dicht wie wirkliche kompakte Knochensubstanz. Er findet eine weiter in den uneröffneten Knorpel reichende präparatorische Verkalkung (statt einer Schichte von 2—3 eine solche von 5—10 Zellen), dann folgt eine, der mit freiem Auge sichtbaren Schichte entsprechende Zone, die nur aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz besteht und welche, dank der Eröffnung der Knorpelzellhöhlen durch die Gefäßsprossen, von primären Markräumen durchzogen wird. Diese Markräume sind, da infolge mangelnder Einschmelzung zwischen ihnen reichliche Knorpel-Grundsubstanz erhalten geblieben ist, enger und weiter voneinander entfernt als normal. Mehr gegen den Markraum zu erhält die verkalkte Knorpel-Grundsubstanz einen Belag von neugebildetem Knochen. *Kassowitz* mußte dementsprechend das wesentliche der Veränderung in einer Hemmung der Resorption (des präparatorisch verkalkten Knorpels) erblicken. Zu ganz ähnlichen Anschauungen gelangte auch *Otsuki*: Eine beträchtliche Hemmung der Resorption bewirkt, daß nicht bloß die präparatorisch verkalkte Knorpelgrundsubstanz, sondern auch die primäre Spongiosa länger erhalten bleibt als normel. Außerdem ist aber die Knochenapposition gleichfalls gehemmt, jedoch nicht im selben Ausmaß wie die Resorption, so daß dickere primäre Spongiosabälkchen und engere Markräume entstehen. Im ganzen ist also die enchondrale Ossifikation qualitativ nicht verändert, nur benötigen An- und Abbauvorgänge mehr Zeit. Dieser Darstellung *Otsukis* schloß sich in jüngster Zeit auch *Hellner* auf Grund eigener Versuche an. *Park, Jackson* und *Kajdi* haben bei einem Fall von Bleivergiftung einen breiten Schattenstreifen an der Knorpelknochengrenze gesehen, der histologisch wie aus ihren Abb. 4 und 5 zu entnehmen ist, hauptsächlich aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz mit engen, primären Markräumen besteht, also ganz mit der von *Kassowitz* bzw. *Otsuki* für die Phosphorschichte gegebenen Beschreibung übereinstimmt. Die enchondrale Knochenbildung ist eher geringer als normal, keinesfalls aber vermehrt. — Bei leichter D-Hypervitaminose beschreiben *Harris* und *Innes* verstärkte Osteogenese mit Ausbildung besonders langer, schmaler und gegen die Markhöhle zu breiterer, miteinander zusammenfließender Knochenbälkchen („hypertrophische Kanalisation" nach *Kellner*). Die Frage, inwieweit diese Bälkchen aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehen oder solche enthalten, ist aus der Beschreibung von *Harris* und *Innes* und ihren Abbildungen nicht zu entnehmen; weiters ist es fraglich, ob nicht die breiteren Knochenbälkchen weniger einer verstärkten Osteogenese als vielmehr einer gehemmten Resorption im Sinne *Otsukis* ihre Entstehung verdanken.

Es ist wahrscheinlich, daß die in unseren Fällen beobachteten dichteren Knochenschichten, zu der Zeit, als sie noch nicht von der Epiphysenfuge abgerückt waren, dasselbe Aussehen hatten, wie die von *Kassowitz* und *Otsuki* genau untersuchte Phosphorschichte und die von *Park, Jackson* und *Kajdi* beschriebene Bleischichte. Dafür spricht auch der Umstand, daß die reichliche verkalkte Knorpel-Grundsubstanz, die von den erwähnten Forschern noch im Zusammenhang mit dem Epiphysenknorpel gesehen wurde, auch in der bereits in der Metaphyse gelegenen Zone unserer Fälle noch vorhanden war *(mangelhafte Resorption des präparatorisch verkalkten Knorpels)*. Freilich unterscheidet sie sich von der noch an der Epiphysenfuge gelegenen Blei- bzw. Phosphorschichte dadurch, daß nunmehr die Knorpelgrundsubstanz im enchondralen, auf sie abgelagerten Knochen eingeschlossen ist. Diese Knochenbildung könnte sehr wohl während der Zeit des Hineinwanderns in die Metaphyse, d. h. während der Zeit normaler enchondraler Ossifikation stattgefunden haben und ebenso gut durch gesteigerte Knochenneubildung wie durch *verminderte Knochenresorption* entstanden sein; die spärlichen Ostoklasten sprechen eher in letzterem Sinne.

Wir würden uns also, das in unseren Fällen beobachtete histologische Bild der Querbänder in folgender Weise entstanden denken: Während einer bestimmten Zeit wird die enchondrale Ossifikation insoferne verändert, als die präparatorische Verkalkung einerseits weiter in den großblasigen Knorpel hineinreicht als gewöhnlich, andererseits der eröffnete verkalkte Knorpel nicht in normaler Weise abgebaut wird, sondern als eine von schmäleren primitiven Markräumen durchzogene Zone bestehen bleibt. Die Ablagerung von enchondralem Knochen auf diese aus verkalkten Knorpel bestehenden Bälkchen erfolgt verzögert, d. h. erst in weiterer Entfernung von der Eröffnungszone als normal. Tritt wieder normale enchondrale Ossifikation ein, so rückt diese ganze Schichte gegen die Metaphyse, wobei die Knorpelbälkchen wahrscheinlich einen immer dicker werdenden Überzug von enchondralem Knochen erhalten. Die ganze Zone ist nunmehr durch den inzwischen in normaler Weise neugebildeten enchondralen Knochen vom Epiphysenknorpel geschieden.

Es bleibt freilich merkwürdig, daß eine solche, für die Funktion des Knochens doch offenbar bedeutungslose Schicht nicht der baldigen Resorption anheimfällt, oder wenigstens Zeichen gesteigerten Abbaues zeigt. Immerhin ist von klinischer Seite darauf hingewiesen worden, daß solche Streifen mit der Zeit sich in Lamellen auflösen *(Kraft* und *Kato)* oder sich zu einem streifenförmigen Restschatten *(Brandes)* verdünnen *(Opitz)*, der noch nach 30 Jahren nachweisbar sein kann *(Stubenrauch)*. In diesem Sinne dürften auch die in den langen Röhrenknochen nicht so selten zu beobachtenden, schon von *Recklinghausen* beschriebenen Querplatten zu deuten sein *(Maresch)*.

Worin besteht nun letzten Endes die Veränderung im enchondralen Ossifikationsvorgang, die zur Bildung der Streifen führt? Bevor wir auf diese Frage eingehen, erscheint es wichtig, auf die *weitgehende Ähnlichkeit zwischen der eben umrissenen Entstehungsweise, der queren Bänder und der Osteochondritis luetica* hinzuweisen, einen Umstand, auf den auch schon *Kassowitz*, sowie *Park, Jackson* und *Kajdi* aufmerksam gemacht haben. Hier wie dort ist der in seinen Grundzügen normale enchondrale Ossifikationsvorgang gewissermaßen der Länge nach auseinandergezogen: *Schneider* vergleicht ihn bei der Osteochondritis luetica mit dem ausgezogenen Tubus eines Mikroskops, *Otsuki* betont, daß bei der Entstehung der Phosphorschichte der enchondrale Ossifikationsvorgang qualitativ normal ist, nur langsamer abläuft. Hier wie dort haben wir eine von primären Markkanälen durchzogene Zone verkalkten Knorpels (bei der Osteochondritis luetica als Kalkgitter bekannt), sowie eine weiter als normal in den Knorpel hineinreichende präparatorische Verkalkungszone. Diese beiden Zonen zusammen verursachen denn auch in beiden Fällen röntgenologisch den dichten Schattenstreifen an der Epiphysenfuge.

Abb. 4. Fall 3. Lues congenita. Rippe, auf das Doppelte vergrößertes Röntgenbild. Deutlicher Querschatten, der durch eine Zone etwa normaler Helligkeit von der Knorpelknochengrenze geschieden wird.

Die Ähnlichkeit läßt sich aber noch weiter verfolgen, insoferne, als nach Aufhören der luetischen Schädigung, wie etwa bei energischer antiluetischer Behandlung, diese ganze Zone gegen die Diaphyse zu rückt. Ein einschlägiger Fall mag diese Verhältnisse belegen:

Fall 3. 2 Monate alter Knabe, rechtzeitig geboren, Mutter: Wa.R. trotz antiluetischer Behandlung stets positiv. Wa.R. des Kindes im Liquor und im Blut positiv. 3 Wochen vor dem Tode wurde bei dem Kinde eine antiluetische Behandlung mit Neosalvarsan und Spirobismol begonnen. An allen röntgenologisch nach der Leichenöffnung (Prot.-Nr. 418/33) untersuchten Stellen enchondraler Ossifikation findet sich ein verschieden dicker Streifenschatten, der parallel zur Knochenknorpelgrenze verläuft und von ihr durch eine, etwa gleich breite Zone normaler oder etwas stärkerer Helligkeit geschieden wird (s. Abb. 4). Bei der histologischen Untersuchung der Rippe, die dank ihres schnelleren Wachstums die streifenförmige Verschattung und Aufhellung weiter auseinandergerückt zeigt, finden sich an der Stelle des dunklen Streifens dickere Knochenbälkchen mit über das physiologische Maß hinausgehenden Einschlüssen von verkalkter Knorpelgrundsubstanz (s. Abb. 5). Auch breite Brücken zwischen den einzelnen Bälkchen sind nachweisbar; im Wesen also dasselbe Bild wie den breiteren und stärker ausgeprägten Streifen der eingangs beschriebenen 2 Fälle. Im Bereiche der röntgenologisch helleren Zone sind normale sekundäre Spongiosabälkchen vorhanden, zwischen denen das rote Mark reichlich weite Blutgefäße enthält. Der Schattenstreifen, welcher die Diaphyse gegen die Epiphyse zu abschließt, ist auf eine verbreiterte präparatorische Verkalkungszone zurückzuführen (nicht völlig geheilte Lues).

Abgesehen von der als Kalkgitter zu bezeichnenden Veränderung finden wir aber noch weitere Ähnlichkeiten zwischen dem Einfluß des Phosphor, Arsen, D-Vitamin und der luetischen Infektion auf die enchondrale Ossifikation. Wird nämlich Phosphor nicht in kleinen *(Wegner)*, sondern stärkeren Dosen verabreicht, so entwickeln sich, wie *Kassowitz* angibt, entzündliche Reizungserscheinungen in den Knorpelmarkkanälen und an der Epiphyse, wobei das Kalkgitter unregelmäßig gestaltet wird, ein Bild, das ganz dem schwerer Osteochondritis (aktive Form nach *Schneider*) entspricht; bei Hühnern wurde als weitere Analogie zur Lues auch Epiphysenlösung in dieser Schichte beobachtet. *Otsuki* hat freilich diese Angaben von *Kassowitz* nicht vollinhaltlich bestätigt, jedenfalls aber bei größeren Phosphorgaben reichlichere Ostoklasten gefunden. Auch bei schwerer experimenteller D-Hypervitaminose tritt ein im Röntgenbild hellerer Markstreifen zwischen Epiphysenfuge und der dichten bandförmigen Zone auf *(Harris* und *Innes)*, Ostoklasten sind reichlich vorhanden („atrophische Form" nach *Kellner*, s. a. *Soeur*[1]). Schließlich hat *Gies* bei längerer Arsendarreichung an der Oberfläche der Kompakta eine gitterförmige bimssteinartige Knochenneubildung gesehen, die der Periostitis ossificans luetica gleicht.

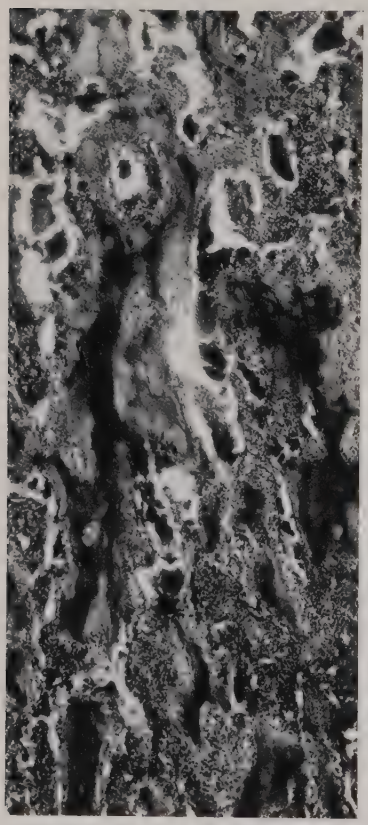


Abb. 5. Fall 3. Lues congenita. Rippe, formolfixiert, in 5%iger Salpetersäure entkalkt. Hämatoxylin-Eosin. Schnitt durch die Gegend des auf Abb. 4 sichtbaren, die Metaphyse durchsetzenden Streifens. Ziemlich grobe, miteinander zusammenhängende Knochenbälkchen, die reichlich Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen enthalten. Man beachte die grundsätzliche Ähnlichkeit mit dem auf Abb. 2 und 3 wiedergegebenen Bild. (Die Knorpel-Knochengrenze in der oberen Verlängerung des Bildes zu denken.)

Wir finden also *bei der Osteochondritis luetica des Menschen in vielen wesentlichen Zügen ganz ähnliche Bilder wie an den Knochen von bleivergifteten Kindern und bei der experimentellen chronischen Phosphor- und Arsenver-*

[1] Möglicherweise ist auch der von *György* beschriebene Fall von hochgradiger D-Hypervitaminose und subepiphysären Aufstellungszonen bei einem Säugling im Sinne einer zeitweilig verstärkten Resorption und verzögerter Knochenneubildung zu deuten.

giftung, sowie der experimentellen D-Hypervitaminose: In *leichteren Fällen* verzögerte Resorption des verkalkten Knorpels, auf den enchondraler Knochen abgelagert wird, bis zum Zusammenfließen der einzelnen Bälkchen zu einem dichten Gitterwerk, bzw. Streifen (verzögerte Resorption des Knochens); in *schwereren Fällen* Auftreten eines (entzündlichen) Gewebes, das sich zwischen diesen Streifen und der Epiphysenfuge einschaltet, mit verstärkter Resorption und damit röntgenologisch einer Aufhellung, während die Knochenneubildung in beiden Fällen verzögert erscheint — In den Einzelheiten bestehen freilich Unterschiede, doch scheint das Verhalten der enchondralen Ossifikation in den Grundzügen dasselbe zu sein. Aus dem Vergleich der histologischen Bilder geht jedenfalls aber eines hervor, *daß nämlich verschiedene Stoffe das enchondrale Knochenwachstum ganz wesentlich und zwar in morphologisch zumindest sehr ähnlicher Weise verändern.* Klinisch bedeutungsvoll erscheinen uns diese Gedankengänge vor allem im Hinblick auf die therapeutische Anwendung des Phosphors, der hier mit offenkundigen Schädlichkeiten wie Blei und Lues in eine Linie gestellt wird. Grund genug, um die von *Kassowitz* festgestellten theoretischen Grundlagen seiner therapeutischen Verwendung bei Rachitis mit neuen Methoden zu überprüfen: *Heß,* bzw. *Heß* und *Weinstock* haben jedenfalls im Experiment keine Beeinflussung der Rachitis durch Phosphor feststellen können, *Otsuki* und *Hellner* lehnen ihn auch bei der Frakturenbehandlung ab.

Bis jetzt kennen wir nur wenige die enchondrale Ossifikation in der erwähnten Weise beeinflussende Stoffe (Phosphor, Blei, Arsen). Es ist aber durchaus denkbar, daß ihr Kreis viel weiter zu ziehen ist. Das scheint uns für die Deutung der zarten, den Röntgenologen als *Jahres- oder Wachstumslinien* bekannten Querschatten von Wichtigkeit zu sein, die wir nunmehr besprechen wollen. Die Schwierigkeit ihrer histologischen Untersuchung liegt darin, daß sich für sie an gewöhnlichen mikroskopischen Schnitten ein morphologisches Substrat kaum finden läßt. Es ist dies nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, daß auch im Röntgenbilde die zarten Querlinien nur dadurch in Erscheinung treten, daß die ganze Dicke des Knochens durchleuchtet wird, daß also eine „Summation" einzelner Strukturen nötig ist, um das Bild der Querlinie zu erzeugen. *Eliot, Souther* und *Park* haben denn auch zur Feststellung der Natur dieser Bildungen dicke aufgehellte Knochenschnitte verwendet und konnten nachweisen, daß dem im Röntgenbilde sichtbaren schmalen Querschatten dickere Knochenbälkchen entsprechen, die außerdem miteinander durch reichlichere Querbrücken in Verbindung stehen. Diese Knochenbälkchen enthalten, wie aus Abb. 2 und 7 der erwähnten Arbeit hervorgeht, reichlich eingeschlossene Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz. Zu ähnlichen Feststellungen konnten auch wir gelangen: wir vergrößerten Röntgenaufnahmen von Rippen (s. Abb. 6), die bei der Obduktion der Leiche entnommen und von anhängenden Muskeln

befreit worden waren. Man sieht auf einem solchen Bilde die Bälkchenstruktur außerordentlich deutlich und kann auch erkennen, daß sich die Querlinien in einzelne, den Berührungs- bzw. Schnittpunkten der Bälkchen entsprechende Pünktchen auflösen. Bei der histologischen Untersuchung finden sich hier etwas dickere Knochenbälkchen, die ziemlich reichlich Reste von Knorpelgrundsubstanz enthalten und sich sonst aber in nichts wesentlich von normalen Knochenbälkchen unterscheiden.

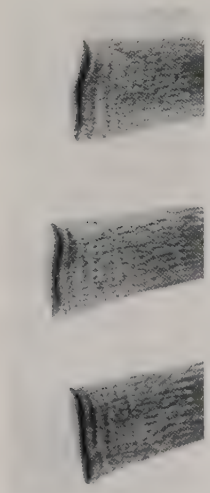


Abb. 6. Kindliche Rippen; auf das Doppelte vergrößertes Röntgenbild; zwei deutliche und mehrere undeutliche, feine Querlinien in der Metaphyse.

Es liegen also bei den zarten Querlinien zumindest histologisch *in den Grundzügen dieselben Verhältnisse vor wie bei den breiteren Querstreifen,* so daß sich mit Recht die Frage erhebt, „ob nicht manche von ihnen (nämlich der Querlinien) durch irritierende Substanzen hervorgerufen werden, welche dem elementaren Phosphor in ihrer physiologischen Wirkung ähnlich sind" *(Heß* und *Weinstock).* Gemeinhin werden diese Querlinien allerdings auf Wachstumsstillstände, besonders bei Krankheiten *(Harris)* zurückgeführt. Während einer Krankheit erhalten aber Kinder häufig die verschiedensten Medikamente, die ebenso wie die oben angeführten Substanzen wirken könnten; gleichzeitig und unabhängig von dieser Medikation kommt es aber infolge der Krankheit zum Wachstumsstillstand, bzw. zur Wachstumsverzögerung, die dann mit dem Auftreten der Querlinien zusammenfallen, ohne daß aber damit bewiesen wäre, daß sie sie verursachen. Wir möchten deshalb vermuten, daß — worauf *Maresch* einmal hingewiesen hat — die *zarten Querlinien als Zeichen schwächster und ganz kurz dauernder Schädigung der enchondralen Ossifikation zu deuten und damit als den oben beschriebenen breiteren Streifen wesensverwandt aufzufassen sind.*

Zusammenfassung.

Auf Grund der histologischen und röntgenologischen Untersuchung zweier Fälle wird festgestellt, daß den *breiten Querschatten* in den Metaphysen wachsender Knochen ein dichtes Netzwerk von Knochenbälkchen entspricht, welche über das physiologische Maß hinausgehend Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen enthalten. Zeichen von Knochenabbau fehlen. In der Anamnese beider Fälle waren Gaben von Vigantol und Phosphor-Lebertran vermerkt.

Da sich die in Rede stehende Zone an der Knorpelknochengrenze gebildet hat und erst mit dem weiteren Wachstum in die Metaphyse hineingerückt ist, muß sie ihren Ursprung in einer Veränderung des enchondralen Ossifikationsvorganges haben. Aus dem Vergleich

morphologischer und klinischer Befunde geht hervor, daß verschiedenste Stoffe das enchondrale Knochenwachstum in ganz ähnlicher Weise beeinflussen: in *leichteren* Fällen verzögerte Resorption des verkalkten Knorpels, auf den enchondraler Knochen abgelagert wird, bis zum Zusammenfließen der einzelnen Bälkchen zu einem dichten Gitterwerk, bzw. Streifen, mitbedingt durch verzögerte Knochenresorption; in *schweren* Fällen Auftreten eines (entzündlichen) Gewebes, das sich zwischen diesen Streifen und der Epiphysenfuge einschaltet und gleichzeitige verstärkte Resorption. Zu diesen Stoffen gehören offenbar nicht bloß Phosphor, Arsen, Blei und D-Vitamin in übermäßigen Gaben, sondern auch die luetische Schädlichkeit (Osteochondritis luetica).

Die *schmäleren Querlinien* (Jahres- oder Wachstumslinien der Röntgenologen) zeigen, soweit ihr Bau histologisch und röntgenologisch aufklärbar ist, im Grunde dasselbe Bild. Die Vermutung liegt deshalb nahe, daß sie als Zeichen der gleichen, freilich schwächeren und kürzer dauernden Veränderung der enchondralen Ossifikation aufzufassen sind, wie sie für die Entstehung der breiteren Streifen nachgewiesen wurde.

Literaturverzeichnis.

Bergmann, E.: Dtsch. Z. Chir. **213**, 303 (1929). — *Birk:* Dtsch. med. Wschr. **55 II**, 1886 (1929). — *Brandes, M.:* Dtsch. med. Wschr. **55 I**, 655 (1930). — Zbl. Chir. **54 III**, Nr **39**, 2434 (1927). — *Bruin, de:* Z. Kinderheilk. **53**, 309 (1932). — *Eliot, M. M., S. P. Souther* and *E. S. Park:* Bull. Hopkins Hosp. **41**, 364 (1927). — *Gies, T.:* Arch. f. exper. Path. **8**, 175 (1877). — *György, P.:* Z. Kinderheilk. **52**, 389 (1932). — *Harris:* Arch. int. Med. **38**, 785 (1926). — *Harris* u. *Innes:* Biochemic. J. **25**, 367 (1931). — *Heffter, A.:* Phosphor und Phosphorverbindungen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 1, S. 568, 1927. — *Hellner, H.:* Arch. klin. Chir. **169**, 1 (1932). — *Heß, A. F.:* Amer. J. Dis. Childr. **41**, 1081 (1931). — *Heß* and *Lewis:* J. amer. med. Assoc. **91**, 783 (1928). — *Heß, A. F.* and *M. Weinstock:* Amer. J. Dis. Childr. **32**, 483 (1926). — *Holtz* u. *v. Brand:* Hoppe-Seylers Z. **181**, 227 (1929). — *Kasahara, Michio* u. *Hideo Hiroshima:* Z. Kinderheilk. **53**, 587 (1932). — *Kassowitz:* Z. klin. Med. **7**, 36, 93 (1884). — *Kellner, B.:* Virchows Arch. **288**, 491 (1933). — *Knöpfelmacher, W.:* Wien. med. Wschr. **1933**, 735. — *Kraft* u. *Kato:* Fortschr. Röntgenstr. **46**, 249 (1932). — *Maresch, R.:* Zbl. Path. **58**, 269 (1933); **59**, 44 (1933). — *Miwa* u. *Stoeltzner:* Jb. Kinderheilk. **47**, 153 (1898). — *Nikolajeff-Zimbler:* Jb. Kinderheilk. **126**, 223 (1929/30). — *Opitz, H.:* Mschr. Kinderheilk. **46**, 228 (1930). — *Otsuki, Kikuo:* Jap. J. med. Sci. Trans. **4**. — Pharmacol. **1**, 75 (1926). Zit. nach *Heffter* (Heubner). — *Park, E. D.* and *D. Jackson* and *L. Kajdi:* Amer. J. Dis. Childr. **41**, 485 (1931). — *Phemister, D. B.:* J. amer. med. Assoc. **70 II**, 1737 (1918). — *Putschar, W.:* Z. Kinderheilk. **48**, 269 (1929). — *Schneider:* Erg. Path. **20 II**, 185 (1923). — *Shohl, Goldblatt* and *Brown:* J. clin. Invest. **8**, 505 (1930). — *Soeur, R.:* Presse méd. **1931 II**, 1003. — *Stubenrauch:* Arch. klin. Chir. **61**, 547 (1900). — Zbl. Chir. **55 I**, Nr 12, 719 (1928). — *Vogt, E. C.:* Amer. J. Roentgenol. **24**, 550 (1930). — *Wegner, G.:* Virchows Arch. **55**, 11 (1872); **61**, 44 (1874). — *Wiener, C.:* Mschr. Kinderheilk. **45**, 53 (1929). — *Wiese:* Bruns' Beitr. **142**, 428 (1928). — *Wiese, O.:* Mschr. Kinderheilk. **57**, 401 (1933). — *Wimberger, H.:* Z. Kinderheilk. **35**, 182 (1923). — *Wiskott:* Klin. Wschr. **1930**, 1837. — *Wiskott, A.:* Z. Kinderheilk. **49**, 79 (1930). — Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 34, 1430. — *Zillner, H. J.:* Amer. J. Dis. Childr. **38**, 1344 (1929).

Wien, Patholog.-anatom. Institut der Universität.

(Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Stuttgart, Katharinenhospital. Leiter: Prof. Dr. *H. Siegmund.*)

Angeborener vollständiger Mangel der rechten Lunge.

Von

Dr. **Anneliese Knott**, Köln.

(Eingegangen am 26. März 1934.)

Fälle von angeborenem Mangel einer Lunge sind außerordentlich selten. Im ganzen Schrifttum lassen sich überhaupt nur 22 Beobachtungen dieser seltenen Entwicklungsstörung finden. Das gibt uns das Recht, einen klinisch und pathologisch-anatomisch gut durchuntersuchten Fall einer derartigen Mißbildung kurz zu veröffentlichen, zumal eine genaue klinische Beobachtung möglich war und auch während des Lebens trotz einer Röntgenuntersuchung eine Klärung der Diagnose nicht erzielt werden konnte. Wir haben in dem gesamten Schrifttum 22 Fälle von angeborenem Mangel einer Lunge gefunden. Ein Teil dieser Beobachtungen ist aber außerordentlich dürftig und gestattet keinerlei Rückschlüsse über Pathogenese und Klinik des Leidens. Wir verweisen wegen der Kasuistik auf die zuletzt erschienene Arbeit von *Welsch* aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart.

Je nach dem Vorhandensein oder Fehlen von Bronchusresten läßt sich die Gesamtheit der Fälle von Lungenaplasie in zwei Gruppen teilen: Fälle ohne Bronchusreste sind anscheinend häufiger beobachtet als solche mit Bronchialrudimenten. — In dem von uns untersuchten Falle handelt es sich um ein 5 Wochen altes männliches Kind, das rechtzeitig und normal geboren wurde. Bald nach der Geburt fiel die enge Atmung „wie bei einem alten Mann" auf.

Befund in der Universitätskinderklinik Köln (Geh.-Rat *Siegert*): Normal großes, subikterisches Kind in mäßigem Ernährungszustand. Muskulatur und Fettpolster gut. *Kopf* normal konfiguriert. Die rechte Ohrmuschel fehlt. Auf der vorderen Wangenseite ist sie flach aufgelegt und mit der Backenhaut bis auf kleine vordere Teile vollkommen verwachsen.

Atmungsorgane: Lungenklopfschall über der ganzen rechten Seite abgeschwächt, kaum von der Leberdämpfung unterschieden. Im oberen Teil Bronchialatmen, unterhalb der Scapula Atemgeräusch aufgehoben. Links Klopfschall voll sonor. Atemgeräusch vesiculär. *Kreislauforgane:* Herzdämpfung fehlt links vollkommen; rechts ist sie gegenüber der Dämpfung der ganzen Thoraxhälfte nicht abzugrenzen. Links keine Herztöne hörbar. In der rechten Mamillarlinie Herztöne gut, normal betont, gleichmäßig, regelmäßig hörbar. *Nervensystem:* Der rechte Mundwinkel hängt gegenüber links herab. Nasolabialfalte rechts verstrichen. Beim Schreien Schrägstellung des Mundes. *Klinische Diagnose:* Icterus neonatorum, Ohrmißbildung, invertiertes Herz, *Lungenatelektase links,* Facialislähmung.

Röntgenaufnahme ergab: Totale Verschattung der ganzen rechten Thoraxseite. Herzschatten nicht nachweisbar. Zwerchfell rechts nicht abgrenzbar. Phrenico-

costalwinkel ausgefüllt (siehe Abbildung). Elektrokardiogramm (Pathologisch-physiologisches Institut): Typus inversus. 1 Monat nach Aufnahme in die Kinderklinik Exitus infolge eitriger Bronchitis. Die *Obduktion* (pathologisches Institut, Prof. *Siegmund*) ergab als anatomische Diagnose: Eiterige Bronchitis der linken Lunge mit Bronchopneumonie, völliger Mangel der rechten Lunge. Auricularanhänge rechts. Dextrokardie.

Von den Befunden seien nur die wichtigsten geschildert: Brustkorb symmetrisch gewölbt. Nach Entfernung des Brustbeines sind nur die linke Lunge und ein kleiner Teil des nach rechts verlagerten Herzens sichtbar. Mediastinum nach rechts verschoben. Der Herzbeutel ist rechts vom Sternum mit der Rippenwand verwachsen. Rechte Brusthöhle leer, ohne Erguß, *kein* sonstiger Inhalt. Linke Lunge besteht aus 2 Lappen, die gut voneinander abgrenzbar sind. Der Oberlappen besitzt in seinem unteren Ende eine Lingula, die den normalen Verhältnissen entspricht. Die Höhe der Lunge beträgt 9 cm, die größte Breite 8 cm und der größte Tiefendurchmesser 4 cm. Der Pleuraüberzug ist überall glatt, außer an der Oberfläche des Oberlappens. Dort sind an einem dreieckigen Bezirk von 2 cm Seitenfläche eine Reihe unregelmäßiger Furchen sichtbar. Die linke Lunge hängt durch 2 große Bronchialäste mit der Luftröhre zusammen. Der obere Ast teilt sich nach kurzem Verlauf in 2 Äste, der untere in 3 Äste, die sich ins Lungengewebe fortsetzen. Die Trachea ist einschließlich des Ringknorpels des Kehlkopfes bis zur Teilung in die beiden Hauptäste 62 mm lang. Der obere Teil der Trachea, der etwa den obersten 4 cm entspricht, ist ein festes Rohr mit normal ausgebildeten harten Knorpelringen. Im Verlauf der untersten 2 cm verengert sich die Tracheallichtung erheblich. Der Durchmesser des oberen breiten Abschnittes beträgt 17 mm, der des unteren in der Mitte gemessen 12 mm. Die Knorpelringe (im ganzen sind bis zur Bifurkation 20 vorhanden) erscheinen im unteren Teil etwas dünner und weicher, sind aber auch hufeisenförmig. Das Septum membranaceum zeigt regelmäßige Beschaffenheit. Die rechte Lunge fehlt vollständig. Auch bei genauer Präparation finden sich keinerlei Reste von ihr, insbesondere auch nicht in Form von Cysten und Anhängseln im Mediastinum. Die Pulmonalarterie kommt an normaler Stelle aus der rechten Kammer, geht dann zur linken Lunge herüber. Kurz vor dem Eintritt in die Lunge gibt sie 4 Nebenäste ab, von denen der mit der weitesten Lichtung nach dem Unterlappen zieht. Die 3 anderen gehen in den Oberlappen. Das Ostium pulmonale hat 3 normal ausgebildete Klappen. Sein Umfang beträgt oberhalb der Klappen 22 mm. Ductus Botalli offen, 17 mm oberhalb der Pulmonalklappen an entsprechender Stelle. Kurz nach seinem Abgang verengt sich die Lichtung der Arteria pulmonalis auf 14 mm, um sich dann in die genannten 4 Äste aufzuteilen. Das Foramen ovale ist breit offen. In den linken Vorhof mündet oberhalb der Fossa ovalis ein kurzer Gefäßstamm, der von der linken Lungenwurzel herkommt und 1 cm lang ist. Er setzt sich aus 2 Ästen zusammen, von denen einer aus dem Oberlappen, der andere aus dem Unterlappen kommt. Ein zweiter Pulmonalvenenstamm ist nicht zu finden. Keine Narbe deutet an, daß eine Anlage von ihm vorhanden war. An der Vorderseite des linken Vorhofes erstreckt sich über das Herzohr hinter der Arteria pulmonalis und neben der Aorta eine sackartige Ausstülpung des Vorhofes. Diese läßt sich 17 mm weit vom Ansatz des Herzohres aus nach hinten verfolgen und spitzt sich nach oben trichterförmig zu. Der Stamm der Lungenvene mündet vor der Ausstülpung. Vom Foramen ovale aus zieht eine kurze Falte, die die vordere Commissur des Foramen ovale begrenzt. Die Vena cava superior verläuft regelrecht, ebenso die Vena cava inferior. Die Symmetrie im Abgang der Intercostalarterien ist etwas gestört. Doch sind alle Arterien der Zahl nach vorhanden. Beide Nervi vagi sind vorhanden. Der rechte Vagus läuft neben der Arteria carotis communis dextra nach abwärts und zieht über die Arteria subclavia dextra. Er gibt einen Ast zum Herzen ab, dagegen findet sich kein zur Lunge führender Ast. Der linke Vagus zieht parallel zur Arteria

carotis communis sinistra hinter der Arteria thyreoidea inferior nach abwärts und gibt hinter dem Arcus aortae einen Ast zum Herzen und einen Ast zur Lunge ab. Das Herz ist derartig gedreht, daß der rechte Ventrikel und der rechte Vorhof nach hinten gelagert sind, während das Septum ventriculorum am weitesten nach rechts an die Rippenwand reicht. Die Herzspitze liegt in der vorderen Axillarlinie an der 7. Rippe.

Histologischer Befund. Die mikroskopische Untersuchung gibt besonders an Elastinschnitten übersichtliche Bilder. An den Bronchien und großen Gefäßen zeigt sich nichts Auffallendes. Um die größeren Bronchien herum finden sich kleine Knorpelinseln wie in jeder kindlichen Lunge. Auch die Schleimdrüsen sind regelrecht und reichlich entwickelt. Das Flimmerepithel ist auffallend gut erhalten. Stellenweise hat man den Eindruck, als ob die Bronchiallichtung etwas erweitert wäre. Den gleichen Eindruck machen die Infundibulargänge und Alveolen, die überall entfaltet sind und vielfach um ein beträchtliches größer erscheinen als es selbst für die normale Lunge eines Erwachsenen typisch ist. Dabei sind die elastischen Fasern überall gut erhalten, ohne Einrisse. Gerade bei der färberischen Darstellung der elastischen Fasern wird es sehr deutlich, daß die Interalveolarwände und die interlobären Septen etwas breiter und zellreicher sind als gewöhnlich, so daß die Masse des Zwischengewebes in seiner Gesamtheit vermehrt erscheint. Die in den verbreiterten Septen vorhandenen Zellen sind protoplasmaarm, ihr Kern ist kurzspindelig und entspricht dem ruhender Bindegewebszellen. Im ganzen besteht das Bild einer Hypertelektase und einer leichten Vermehrung des Zwischengewebes. Irgendwelche Lungenrudimente wurden auch bei der mikroskopischen Untersuchung im Mediastinum nicht gefunden.

Zusammenfassung.

Ein 5 Wochen altes Kind, das starke Respirationsbeschwerden zeigte, starb infolge Bronchopneumonie. Bei der Obduktion findet man nur eine hypertelektatische linke Lunge ohne erkennbare Anlage der rechten Lunge und ohne Bronchusrudiment. Eitrige Bronchitis der linken Lunge. Auricularanhänge rechts. Keine weiteren inneren Mißbildungen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt Hypertelektase der linken Lunge, Bronchopneumonie.

Epikritische Besprechung. Die Ansichten, die wir über die Ätiologie der einseitigen Lungenagenesie in der Literatur finden, sind sehr verschieden, eine endgültige Lösung der Frage ist bisher nicht erfolgt. Manche der im Schrifttum niedergelegten Ansichten sind heute als unhaltbare Hypothesen zu bezeichnen, die nicht einmal mehr „den Weg zur Lösung der Frage anzeigen", wie *Tichomiroff* dies von *Meckels* Idee prophezeite. *Meckel* versucht nämlich das Fehlen einer Lungenhälfte bei höheren Wirbeltieren als Gegenstück zur rudimentären Ausbildung der linken Lunge bei den Schlangen aufzufassen, also als Atavismus. Es ist aber in gewisser Hinsicht klargestellt, daß dieser Entwicklungsvorgang bei der Schlange eine sekundäre Anpassung an eine bestimmte Körperform und Lebensweise dargestellt.

Einige andere Autoren neigen zu der Ansicht, daß die in Frage stehende Hemmungsmißbildung durch einen von außen auf die Frucht einwirkenden schädigenden Vorgang bewirkt werde, sei dieser nun

mechanischer oder entzündlicher Natur. So nimmt z. B. *Tichomiroff* an, daß Hydrops foetalis oder eine andere frühzeitige intrathorakale Erkrankung Ursache des Defektes sei. Doch ist die Wertigkeit derartiger „Krankheiten" in allgemein pathologischer Hinsicht nach *Schwalbe* als völlig unklar zu bezeichnen und ihre Rolle als ätiologischer Faktor einer Lungenagenesie zumindest sehr unwahrscheinlich. So faßt er z. B. den Hydrops ex vacuo, wie ihn *Haberlein* und *Klinz* bei ihren Fällen beschrieben haben, als kompensatorisch bedingt auf. Ebenso erklärt *Schwalbe* die schleimigen Bindegewebsmassen, die *Ponfick* fand, ferner die von *Jarisch* und *Dannheißer* beschriebenen Fettkörper und den Befund der vergrößerten Thymus. *Eppinger* vertritt allerdings im Gegensatz dazu die Ansicht, daß z. B. im Fall von *Tichomiroff* der Thymus durch seine Vergrößerung und Linksverlagerung die Entwicklung der linken Lunge vollkommen gehemmt habe. Eine Mittelstellung nimmt *Groß* ein, indem er glaubt, daß die letzte Ursache zwar eine mechanische sei, ohne daß man sich jedoch hiervon eine klare Vorstellung bilden könne. *Klebs*, der auch in mechanischer Wachstumshemmung die Ursache der Agenesie sieht, nimmt an, daß durch die stärkere Spannung der Amnionkapsel bei der Drehung des Embryo nach links die Entwicklung der rechten Lunge gehemmt werde. Diese Theorie ist durch das ebenso häufige Auftreten von linksseitiger Agenesie, bei der die Amnionspannung keine Rolle spielt, äußerst unwahrscheinlich geworden.

Gegen die ausschlaggebende Bedeutung äußerer Momente spricht die Tatsache, daß in vielen Fällen, wie auch in dem unserigen, trotz genauester Untersuchung keine Anhaltspunkte für Agenesie infolge fetaler Erkrankung oder Druck der Umgebung auf die Lungenanlage ausfindig zu machen sind. Daher ist die Annahme einer primären Mißbildung aus endogener Ursache gerechtfertigt. Dabei werden im Hinblick auf die Ergebnisse der normalen Entwicklungsgeschichte des Respirationssystems sowie auf die in der Literatur niedergelegten Fälle zwei Anschauungen vertreten. Ein Teil der Embryologen nimmt nämlich an, daß die Lungen einer gemeinsamen, also unpaaren Anlage entstammen. Erst durch sekundäre Einschnürungsvorgänge soll es später zur Bildung der beiden fertigen Lungen kommen. Andere Forscher vertreten den genau entgegengesetzten Standpunkt, daß nämlich von vorneherein eine völlig getrennte, also paarige Lungenanlage bestehe. Es muß also für die Entstehung des einseitigen Lungenmangels bemerkt werden, daß diese Frage erst dann entschieden werden kann, wenn die normale Entwicklungsgeschichte eindeutig geklärt ist. Immerhin möchten wir auf Grund der Beschreibungen vermuten, daß die Ursache der Mißbildung in einer ausbleibenden Differenzierung einer unpaaren Lungenanlage zu suchen ist. In diesem Sinne hat auch *Tichomiroff* als erster den totalen Defekt einer Lungenhälfte zu erklären versucht. Er zog aus Mangel an direktem Beobach-

tungsmaterial das ältere morphologische Gegenstück der Lungen, die Schwimmblase der Fische, heran, die zunächst als ein *unpaares* Organ erscheint, wobei die paarige Ausbildung erst sekundär in Erscheinung tritt. Damit versucht *Tichomiroff* die These *Balfours* zu stützen, daß die Lunge phylogenetisch als ein unpaares, erst sekundär sich spaltendes Organ aufzufassen sei. Er schließt daraus weiter, daß auch ohne gröbere pathologische Ursache am Schlusse der Entwicklung anstatt zweier nur eine einzige Lunge resultieren kann, indem der sekundäre Vorgang der Spaltung der Lungenanlage unterbleibt.

Diese Ansicht von *Tichomiroff* gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung, die *Dannheißer* bei seinem Falle gemacht hat. Er fand in der einzigen (rechten) Lunge zwei selbständige Bronchialbäume (röntgenologisch mit Hilfe von Kontrastmittelinjektionen nachgewiesen). Ein derartiger Fall mit einem doppelten Bronchialbaum in der nur einseitig vorhandenen Lunge ist nach *Dannheißers* Ansicht als Mißbildungsprodukt einer paarigen Lungenanlage, für die z. B. *Eppinger* und *Broman* sehr eintreten, völlig unverständlich. Mit Sicherheit glaubt *Dannheißer* durch die Art seines Falles den Einwand *Schneiders* widerlegt zu haben, den dieser gegen *Tichomiroffs* Theorie erhebt. Nach *Schneider* müßte man nämlich erwarten, daß die vorhandene Lunge zwei Bronchialbäume enthält, wenn wirklich das Unpaarbleiben der primären Lungenanlage die Ursache für die einseitige Lungenagenesie sei. Diese Tatsache hat übrigens *Förster* in seiner Beurteilung über Agenesie einer Lunge als selbstverständlich beschrieben. Allerdings tritt *Müller*-Mainz der Deutung der Tracheal- und Bronchialzweigung, wie wir sie bei *Förster* und *Dannheißer* finden, entgegen, da der Nachweis einer Teilung an normaler Stelle schwer zu erbringen sei und nach *Braus* das Bild der Bronchialverzweigung außerordentlich verschieden sei.

Sehr schwierig ist es, sich an Hand der entwicklungsgeschichtlichen Theorien von *Heiß*, die wohl noch unbestätigt dastehen, die Agenesie einer Lunge zu erklären. Entgegen der herrschenden Auffassung, nämlich daß die säckchenförmigen Gebilde (deren Wände Seitensprossen entwickeln, während ihr blindes Ende ungeteilt weiter wächst), die Anlage des Stammbronchus und seiner Seitenäste darstellten, sagt *Heiß:* „Die Lungensäckchen enthalten implizite alles, das gesamte Alveolengebiet und den ganzen Bronchialbaum, mit anderen Worten, es ist die embryonale Lunge. Nicht nur im Lungensäckchen, auch in der Trachealanlage ist Material zur Bildung von Lunge enthalten, das teils durch Sprossung, teils durch Abfaltung einbezogen wird. Die Weiterentwicklung geschieht durch zentrifugales Wachstum und zentripetal fortschreitende Abfaltung. Während der ganzen Entwicklung haben wir es mit der indifferenten Lunge zu tun, aus der sich sekundär durch zentrifugale Ausweitung des Materiales, das dann durch zentripetale Faltungsvorgänge in bestimmter Weise gegliedert wird, nach und nach

die einzelnen Abteilungen des späteren Bronchialbaumes herausdifferenzieren. — Die Fälle, in denen sich bei einseitiger Lungenagenesie nicht einmal ein Bronchusrest findet, wären demnach wohl so zu erklären, daß jegliche Differenzierung der embryonalen Lungenanlage an der betreffenden Seite unterblieben ist. Sie könnten also mit den Ansichten *Heiß'* immerhin in Einklang gebracht werden.

Die anderen Fälle jedoch, in denen wir auf der Defektseite einen Bronchusrest finden, stehen unserer Ansicht nach im Widerspruch zu den *Heiß*schen Theorien. Oder sollte der Bronchusrest der Anteil der Trachealanlage an der Lunge sein, die übrige Lungenanlage aber in ihrer Entwicklung gehemmt sein? Nach *Schneider* ist das Vorhandensein oder Fehlen eines Bronchusrestes nur von dem Grad der Veränderung der Trachealanlage allein abhängig, da der Bronchus genetisch zur Trachea gehört. Es bestehen also noch mancherlei Widersprüche und Unklarheiten, und solange die Embryologie uns über die Lungenanlage keine bestimmte Auskunft geben kann, wird die Frage nach den näheren Bedingungen für den angeborenen Mangel einer Lunge noch ungelöst bleiben. Aber wenn wir auch eines Tages die näheren Bedingungen dieser Mißbildung eindeutig kennen sollten, so bliebe damit doch die Frage nach den auslösenden Ursachen immer noch ungeklärt, wie ja wohl bei den allermeisten Mißbildungen. Mit Sicherheit können wir dagegen den teratogenetischen Terminationspunkt auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Untersuchungen, wie *His* sie als erster an der menschlichen Lungenanlage unternommen hat, feststellen. Danach finden wir schon bei einem Embryo von 2,5 mm Länge das erste Stadium einer Lungenanlage. Die Entwicklungshemmung muß demnach zwischen der zweiten und dritten Embryonalwoche einsetzen, also sehr früh.

Schon *Tichomiroff* stellte fest, daß besonders die *linke* Lungenseite häufiger von einer Agenesie befallen werde, und er erklärte, daß dieser Umstand in vollstem Einklang mit der Phylogenese des Organes stände. Diese Ansicht stützt sich auf die Beobachtungen, die *Tichomiroff* an der Schwimmblase der Fische machte, „dem morphologischen Paradigma der Lunge". Dagegen will *Klebs* aus der Anzahl der beobachteten Fälle eine Bevorzugung der rechten Lungenseite in bezug auf Agenesie festgestellt haben. Er behauptet, wie schon oben erwähnt, es fehle meistens die rechte Lunge, weil bei der Amnionentwicklung das Kopfende des Embryo nach links gedreht wird und die dadurch stärkere Spannung der Amnionkapsel die Entwicklung der rechtsseitigen Organe beeinträchtige. Diese Theorien sind längst als irrig widerlegt, und die Zusammenstellung der Fälle von Agenesie einer Lunge ergibt, daß keine deutliche Bevorzugung der rechten oder linken Seite besteht. Wir fanden bei 23 Fällen (einschließlich unserem) 10 rechtsseitige und 13 linksseitige Agenesien. Eine einseitige Bevorzugung des männlichen oder weiblichen Geschlechtes ist ebenfalls nicht nachzuweisen.

Gemeinsam ist allen bisher beschriebenen Fällen 1. Hyperplasie der anderen Lunge. 2. Fehlen einer Hypertrophie des rechten Herzens. 3. Mißbildung des Trachealknorpelskelets und andere Mißbildungen.

Auch in unserem Falle fanden wir eine Hyperplasie der linken Lunge, keine Hypertrophie des rechten Herzens und eine trichterförmige Verengerung der Trachea. Von sonstigen Mißbildungen fanden sich nur Auricularanhänge, die aber keineswegs in Zusammenhang stehen mit der Entwicklungshemmung der Lunge. Sie sind, wie auch *Groß* es in seinem Fall erklärte, durch Störung im Schluß der 1. Kiemenspalte entstanden.

Literaturverzeichnis.

Broman: Grundzüge der Entwicklungsgeschichte. 1912. — *Dannheißer:* Beitr. path. Anat. **76**, 87 (1926). — *Edens:* Dtsch. Arch. klin. Med. **81** (1904). — *Eppinger:* Erg. Path. **7** (1902). — *Förster:* Die Mißbildungen des Menschen. 2. Aufl. Jena 1865. *Groß:* Beitr. path. Anat. **37**, 487 (1905). — *Gruber:* Österr. Z. prakt. Heilk. **16**, 7 (1870). — Virchows Arch. **102**, 11 (1885. — *Haberlein:* Abh. römisch. K. K. Josefin. med.-chirurg. Akad. Wien **1**, 271 f. (1787). — *Hein:* Wschr. Heilk., herausgeg. von Dr. *Casper* **1837**, 536. — *Heiß:* Anat. Anz. **56** (1923). — *Heyfelder:* Amtl. Ber. Vers. Naturforsch. u. Ärzte Stuttgart, Sept. 1834. Stuttgart **1835**, 107. — *Jarisch:* Wien. klin. Wschr. **32**, 736 (1919). — *Klebs:* Ärztl. Korresp.bl. Böhmen **1874**. — *Maschka:* Allg. Wien. med. Zeitg **1862**, 78. — *Meckel:* Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1. Leipzig 1812. — *Müller-Mainz:* In *Henke-Lubarsch*, 1. Teil: Atmungswege und Lungen. Mißbildungen der Lunge und Pleura. — *Schneider:* Mißbildungen der Atmungsorgane in *Schwalbes* Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd. 3, 2. Kap. 8,. Jena 1912. — *Sömering:* Zusätze zu *Baillies* Anatomie des krankhaften Baues. 1820. — *Tichomiroff:* Internat. Mschr. Anat. **12**, 24 (1895). — *Wanner:* Inaug.-Diss. München 1903. — *Wollmann:* Inaug.-Diss. Freiburg 1891. — *Welsch:* Frankfurt. Z. Path. **36** (1928).

Stuttgart, Pathol. Institut, Katharinenhospital.

(Aus der Kinderklinik der Mandschurischen Medizinischen Hochschule zu Mukden.)

Zur diagnostischen Auswertung der Hyperlymphocytose beim Keuchhusten.

Von

Prof. Dr. **Itsuyoshi Inaba** und Assistent Dr. **Hisayasu Saito.**

(Eingegangen am 28. März 1934.)

Einleitung.

Es ist schon lange her, daß Leuko- und Lymphocytose sich ihr Bürgerrecht in der Keuchhustenhämatologie erworben haben. Aber trotz der umfangreichen einschlägigen Literatur handelt es sich dabei nur entweder um eine Beschreibung der Durchschnittszahl der Lymphocyten beim Keuchhusten oder um eine Mitteilung bezüglich des Überwiegens ihrer Zahl über die bei gesunden Kindern und bei anderen Respirationskrankheiten, oder um Mitteilungen von Keuchhustenfällen mit hochgradiger Hyperlymphocytose, welche man, außer in Fällen einer Leukämie und einer sog. lymphatischen Reaktion, selten trifft. Wenn auch der innige Zusammenhang der Lymphocytose mit dem Keuchhusten feststeht, so ist diese Kenntnis allein noch nicht ausreichend, um sie gleich in der Praxis bei einzelnen Fällen diagnostisch anzuwenden.

Da eine ausgesprochene Erhöhung sowohl der Gesamtleukocytenzahl als auch des prozentualen Anteils der Lymphocyten als ein diagnostisches Zeichen für Keuchhusten gilt, müssen wir ihre Zahl bei normalen Kindern mit der bei an Keuchhusten erkrankten jedesmal vergleichen. Während ihre normalen Werte beim Erwachsenen nur in geringen Grenzen schwanken, ist die physiologische Breite beim Kinde, besonders bei den jüngeren, gerade vom Keuchhusten leicht befallenen Lebensaltern, erheblich groß. Die Werte von 15 000, die beim Erwachsenen schon als Leukocytose gelten, liegen im Säuglings- und sogar auch im Spielalter noch im Bereich des Normalen. Noch schwerwiegender sind die großen physiologischen Unterschiede der prozentualen Werte der Leukocytenarten in verschiedenen Lebensaltern, und namentlich hinsichtlich des Verhältnisses der Neutrophilen zu den Lymphocyten pflegt die physiologische Lymphocytose mit dem Absinken der Lebensjahre immer stärker hervorzutreten. Dazu kommen noch verschiedene Momente, wie Konstitution, Nahrung, Milieu, Infektionen usw., welche eine große Schwankung der Lymphocytenzahl bewirken; speziell beim Keuchhusten ist dieses Verhältnis noch viel komplizierter.

In der täglichen Praxis kommt man häufig wegen der als Keuchhustenblutbild zu geltenden Prozentzahl der Lymphocyten in Verlegenheit

insbesondere bei Hustenfällen mit einer deutlichen Vermehrung der Gesamtleukocyten und einem unbedeutenden Überwiegen des Lymphocytenanteils. Nicht selten stehen die beiden Werte beim Keuchhusten in ganz umgekehrtem Verhältnis, wie eben geschildert, daß nämlich der prozentuale Anteil der Lymphocyten bedeutend mehr beträgt als im physiologischen Zustand, während die Zahl der Gesamtleukocyten beinahe normal bleibt.

Was das Blutbild der Keuchhustenpneumonie anbelangt, so ist dabei entweder die Leukocytose mit relativer Lymphocytose oder, obgleich weniger häufig, die mit relativer Granulocytose nachweisbar; in unserer Zusammenstellung von 78 Fällen betraf die erste 50 und die letzte 28 Fälle. Es gibt auch Fälle von Leukocytose beim Keuchhusten, besonders bei dessen Pneumonien, wo die Lymphocyten, absolut berechnet, mehr als im Normalen betragen, wenn sie auch prozentuell weniger als die Polynukleären sind. Wenn *Lasch*, *Fischer*, *Miemietz* [1], *Knipping* und *Rieder* [2] angeben, daß bei Komplikationen durch sekundäre Infekte die den Keuchhusten begleitende Lymphocytose durch myeloische Reaktionen nicht verdrängt wird, so können wir gemäß unseren Erfahrungen bei Säuglingen ihrer Meinung beistimmen; denn bei 17 unter 20 Fällen von unseren Säuglingen innerhalb des vollendeten 1. Lebensjahres blieb trotz der Pneumoniekomplikationen die Leukocytose mit relativer Lymphocytose bestehen, und die übrigen 3 Fälle von polynukleärer Leukocytose beziehen sich entweder auf ein katarrhalisches oder auf ein schon sehr vorgeschrittenes Stadium. Bei gewöhnlicher katarrhalischer Pneumonie des Säuglings findet man aber auch in etwa der Hälfte der Fälle eine lymphocytäre Leukocytose. Bei Kindern anderer Lebensalter ist das Blutbild nicht so einheitlich wie bei Säuglingen, weil 26 unter unseren 58 Fällen polymorphnukleäre Leukocytose zeigen gegenüber 32 Fällen mit lymphocytärer. Die Auswertung der Lymphocytose bei der Keuchhustendiagnose ist also nicht so einfach wie es scheint. Das ist der Grund, warum die einfache Lymphocytenzählung nie allgemeine Verbreitung für die Diagnose erlangen kann, obwohl sie sich als sehr wertvoll erwiesen hat.

Im allgemeinen ist die Keuchhustendiagnose in typischen Fällen so leicht, daß man keine besonderen Hilfsmittel dazu braucht; ganz anders ist es aber in atypischen Fällen, d. h. bei abortiver Form im Anfangs- und abklingenden Stadium, öfter auch bei Säuglingen und bei mit Pneumonien komplizierten Fällen oder sonst in verschiedenen anderen dem Keuchhusten sehr verwandten Zuständen. Während man bei den Fällen einer bedeutenden Hyperlymphocytose gewöhnlich nicht von der Blutuntersuchung Gebrauch macht, da sie meistens auch ein typisches Krankheitsbild darbieten, tritt die Lymphocytose bei atypischen Fällen meistens nicht so hervor, daß man sie leicht von der einer anderen Genese unterscheiden könnte. Bei diagnostischer Anwendung der Lymphocytose ist

es daher notwendig, eine bestimmte Richtschnur in bezug auf die Lymphocytenzahl zu haben, die aber heute in der Literatur fehlt. Um diese Lücke auszufüllen, haben wir uns Jahre hindurch mit der Hämatologie dieser Krankheit beschäftigt. Zur Untersuchung kamen die Kinder nach mehrstündiger Pause nach der Mahlzeit; sie wurden mittels der üblichen Zählung in der *Thoma-Zeis*schen oder *Bürcker*schen Kammer, sowie durch Differenzierung in gefärbtem Abstrich untersucht.

1. Absolute Zahl der Lymphocyten bei gesunden Kindern und bei Kindern mit verschiedenen leichtgradigen Respirationskrankheiten in verschiedenen Lebensaltern.

Die Literatur der Keuchhustenhämatologie bezieht sich bisher fast nur auf die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und die prozentualen Werte der Lymphocyten, und zwar meistens auf ihre Durchschnittswerte; für die Lösung des in Rede stehenden Problems hilft diese Ziffer aber an und für sich nicht viel. Da, wie oben bemerkt, einerseits das Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten in den einzelnen Lebensaltern sogar schon bei gesunden Kindern erheblich verschieden ist, andererseits aber irgendeine Infektion meistens eine Vermehrung der gesamten Leukocytenzahl und Schwankung der prozentualen Werte der Lymphocyten hervorrufen kann, muß zum Vergleich des Blutbildes sowohl von physiologischer als auch von pathologischer Seite die oberste Grenze der zwei obengenannten Faktoren in den einzelnen Lebensaltern im voraus festgesetzt werden, was jedoch für die alltägliche Praxis sehr kompliziert und mühevoll ist. Sonst können, wenn wir eine tatsächliche Lymphocytose annehmen wollen, nur ganz erhebliche Verschiebungen zur Diagnose herangezogen werden. Dazu gehen noch nach der vorigen Mitteilung die Schwankungen der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und der Lymphocyten beim Keuchhusten nicht immer Hand in Hand, sondern die letzten folgen dem echten Keuchhustenverlauf treuer. Daraus geht hervor, daß die Feststellung der physiologischen obersten Grenze der absoluten Lymphocytenzahl in den einzelnen Lebensaltern die praktische Anwendung des Blutbildes viel einfacher macht. Wenn wir auch in der Literatur in bezug auf die Kinderhämatologie sowohl die Durchschnittszahl der Lymphocyten als auch die prozentualen Werte derselben in verschiedenen Lebensaltern finden können, läßt doch in einzelnen Fällen die Angabe der absoluten Zahl, oder wenigstens des Maximums derselben, in den verschiedenen Lebensaltern noch viel zu wünschen übrig. So haben wir an Hand eigener Untersuchungen und unter kritischer Berücksichtigung der Literatur und mühsamer Ausrechnung einzelner darin zu findender Daten die untenstehende Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Absolute Zahl der Lymphocyten bei gesunden Kindern.

Lebensalter	Autoren	Zahl der untersuchten Fälle	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz
1. Jahr	Japan: *Sakai*[3], *Fukushima*[4], *Sato*[5], *Shima*[6], *Inaba* und *Saito*	150	11000	142	95	10000	135	90	9500	132	89
	Europa und Amerika: *Aschenheim*[7], *Gundobin*[8], *Kolmer*[9], *Kovàcs*[10]	95	11000	92	97	10000	90	95	9500	87	92
	Im Mittel	245		234	96		225	92		219	89
2. Jahr	Japan: *Fukushima, Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	40	8500	37	93	8000	35	88			
	Amerika: *Kolmer, Barach*[11]	23	8500	22	96	8000	20	87			
	Im Mittel	63		59	94		55	87			
3. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	10	8000	8	80	7500	6	60			
	Amerika: *Kolmer, Barach*	18	8000	18	100	7500	17	94			
	Im Mittel	28		26	93		23	82			
4. Jahr	Japan: *Sakai, Inaba* und *Saito*	18	7000	18	100	6500	18	100	6000	18	100
	Amerika: *Kolmer, Barach*	26	7000	24	92	6500	23	88	6000	22	85
	Im Mittel	44		42	95		41	93		40	91
5. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	19	6500	19	100	6000	17	89			
	Amerika: *Kolmer, Barach*	11	6500	10	91	6000	10	91			
	Im Mittel	30		29	97		27	90			
6. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	22	6000	20	91	5500	18	82			
	Amerika: *Barach*	8	6000	8	100	5500	7	88			
	Im Mittel	30		28	93		25	83			

Bemerkung: Unter 1. Jahr ist die Zeit von der 3. Lebenswoche bis zum 12. Lebensmonat zu verstehen, unter 2. Jahr vom vollendeten 1. Jahr 1. Monat bis zum vollendeten 2. Jahre.

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lebensalter	Autoren	Zahl der untersuchten Fälle	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz
7. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	20	5500	18	90	5000	18	90			
	Amerika: *Barach*	3	5500	3	100	5000	3	100			
	Im Mittel	23		21	91		21	91			
8. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	27	5500	26	96	5000	23	85			
9. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	22	5500	21	95	5000	21	95			
10. Jahr	Japan: *Sakai, Shima, Inaba* und *Saito*	30	5500	27	90	5000	25	83			

Wenn man aus dieser Tabelle aus den einzelnen Lebensaltern die kleinsten der absoluten Lymphocytenzahlen, die mehr als 90% der gesamten untersuchten Fälle ausmachen, zusammenstellt, so ergibt sich die Tabelle 2.

Tabelle 2. Obere Grenzwerte der absoluten Lymphocytenzahl an 542 gesunden Kindern.

Lebensalter	Lymphocytenzahl unterhalb	Verhältnis der Fälle der angegebenen Lymphocytenzahl zu der der untersuchten Fälle (%)
1	10 000	92
2	8 500	94
3	8 000	93
4	7 000	95
5	6 500	97
6	6 000	93
7	5 500	91
8	5 500	96
9	5 500	95
10	5 500	90

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die absolute Lymphocytenzahl bei gesunden Säuglingen z. B. in 92 % unserer Fälle unterhalb 10 000 liegt. Somit können wir diese Zahlen praktisch als bleibenden Maßstab für eine Beurteilung der absoluten Lymphocytose benutzen, wenn auch etwaige Tagesschwankungen der Lymphocytenzahl und Zählungsfehler selbstverständlich nicht außer acht gelassen werden dürfen. Neuerdings haben *Fasbender* [12], *Moritz* und *Lackner* [13] an Hand ihrer Untersuchungsergebnisse in 90 bzw. 45 Keuchhustenfällen ohne Komplikationen den diagnostischen Wert der absoluten Lymphocytose studiert und darauf hingewiesen, daß die Lymphocytenzahl über 10 000 und dazu noch die Verlangsamung, bzw. das Normalbleiben der Senkung der

roten Blutkörperchen, die Diagnose des Keuchhustens bestätigen. Diese Forderung einer Grenzzahl über 10 000 für ältere Lebensjahre bedeutet aber, wie wir unten zeigen, nichts anderes, als daß die Blutuntersuchung so gut wie keinen diagnostischen Wert hat.

Was die Lymphocytenzahl bei leichtgradigen Respirationskrankheiten in den einzelnen Lebensaltern betrifft, so sind die Mitteilungen darüber so mangelhaft, daß sie höchstens nur als Beitrag zur Tabelle 2 dienen können. Aus der untenstehenden Tabelle 3 sieht man, daß Tabelle 2 auch für geringfügige Infektionen, mit Ausnahme bei Säuglingen, beinahe ohne Zwang angewandt werden kann; für Säuglinge muß die oberste Grenze dabei auf 11 000 festgesetzt werden.

Tabelle 3. Absolute Zahl der Lymphocyten bei Kindern mit verschiedenen Respirationskrankheiten, mit Ausnahme der Pneumonie und Bronchiolitis.

Lebensalter	Autoren	Zahl der untersuchten Fälle	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz
1. Jahr	*Inaba* und *Saito*, *Fukushima*, *Kovàcs*	28	11 000	26	93
			10 000	25	89
2. „	*Inaba* und *Saito*, *Fukushima*	17	8 500	17	100
3. „	*Kolmer*, *Inaba* und *Saito*	17	8 000	17	100
4. „	*Kolmer*, *Inaba* und *Saito*, *Fukushima*	21	7 000	20	95
5. „	*Kolmer*, *Inaba* und *Saito*, *Fukushima*	12	6 500	12	100
6. „	*Inaba* und *Saito*, *Fukushima*	15	6 000	14	93
7. „	*Fukushima*, *Inaba* und *Saito*	11	5 500	10	91
8. „	*Inaba* und *Saito*	12	5 500	11	92
9. „	*Inaba* und *Saito*	7	5 500	7	100
10. „	*Inaba* und *Saito*	14	5 500	13	93

Das Maximum der absoluten Zahl der kindlichen Lymphocyten kann also im großen und ganzen durch folgende Formel ausgedrückt werden:

$L = 1000$ (bei gesunden Säuglingen) $- 11\,000$ (bei Säuglingen mit leichtgradigen Respirationskrankheiten) . . . 1. Jahr.

$= \left(9{,}5 - \frac{J}{2}\right) \times 10^3$ . . . . . 2.—3. Jahr

$= \left(9{,}0 - \frac{J}{2}\right) \times 10^3$ . . . . . 4.—7. Jahr

= dieselbe wie bei 7 Jahren, nämlich 5 500 . . . über 7 Jahre.

Oder die folgende Formel wird für Säuglinge und junge Kinder bis zum vollendeten 3. Jahre angewandt:

$$L = 8 + \left(\frac{3 - J}{2}\right)^2 \times 10^3.$$

2. Absolute Zahl der Lymphocyten in verschiedenen Stadien des Keuchhustens ohne Komplikation und mit einer leichten Bronchitis.

Die oben angegebene Formel ist nun bei der diagnostischen Anwendung der Hyperlymphocytose so zu verwenden, daß die absolute Lymphocytenzahl irgendeines Falles mit der durch die Formel berechneten Maximumzahl des betreffenden Lebensjahres verglichen wird. Wir haben, wie Tabelle 4 zeigt, beim Keuchhusten an Hand der eigenen und fremden Untersuchungsresultate versucht klarzustellen, in welchem Prozentsatz die Keuchhustenlymphocytose in den verschiedenen Lebensaltern das oben angegebene Maximum tatsächlich übertrifft.

Tabelle 4. Häufigkeit der diagnostisch verwertbaren Lymphocytose beim Keuchhusten ohne Komplikation und mit einer leichten Bronchitis (Zählungen von *Inaba* und *Saito, Fukushima, Kolmer, Grulee* und *Phemister* [14], *Barach*.

Lebensalter	Lymphocytenzahl	Zahl der Fälle im einzelnen	Zahl der Fälle im Mittel	Zahl der Fälle im einzelnen	Zahl der Fälle im Mittel	Zahl der Fälle im einzelnen	Zahl der Fälle im Mittel
		Stadium catarrhale		*Stadium convulsivum*		*Stadium decrementi*	
1. Jahr	über 11 000	17 in 27	63	75 in 109	69	15 in 35	43
	„ 10 000	17 in 27	63	83 in 109	76	22 in 35	63
2. „	„ 8 500	20 in 31	65	72 in 81	89	17 in 32	53
3. „	„ 8 000	6 in 14	43	55 in 61	90	13 in 26	50
4. „	„ 7 000	12 in 22	55	56 in 73	77	10 in 27	37
5. „	„ 6 500	7 in 9	78	32 in 42	76	9 in 14	64
6. „	„ 6 000	13 in 17	76	45 in 52	87	10 in 23	40
7. „	„ 5 500	5 in 5	100	33 in 37	89	10 in 18	51
8. „	„ 5 500	—	—	17 in 21	81	2 in 5	40
9. „	„ 5 500	—	—	7 in 7	100	—	—
10. „	„ 5 500	—	—	3 in 3	100	—	—
Im Mittel			68		86		49

Die Einteilungsweise der Krankheitsstadien ist jedoch bei allen Forschern mehr oder weniger verschieden; *Fukushima* [4] rechnet z. B. die ersten 7 Tage zum Stadium catarrhale, den 8.—30. Tag zum Stadium convulsivum und die Zeit vom 30. Tag an zum Stadium decrementi; *Barach* [11] nimmt die 1. Woche für das Stadium catarrhale, die Periode des krampfhaften Hustens für das Stadium convulsivum und die Zeit des Abklingens des Hustens für das Stadium decrementi an. Einige Arbeiten, worin die Angaben über die Krankheitsstadien fehlen, sind bei dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt worden. Bei unseren Keuchhustenmaterialien haben wir uns um eine möglichst rationelle Einteilung der Krankheitsstadien bemüht, indem wir den Charakter des Hustens, die Krankheitstage und die Komplikationen seitens der Respirationsorgane berücksichtigt haben.

Aus Tabelle 4 ist zu ersehen, daß die diagnostische Verwendbarkeit dieser Formel ziemlich groß ist, da sie sogar im Stadium catarrhale 43—100%, im Mittel 68% der gesamten Fälle, im Stadium convulsivum

69—100%, im Mittel 86%, beträgt. Die Hyperlymphocytose ist aber im Stadium decrementi im allgemeinen nicht stark ausgeprägt, und sie wurde nur in 37—64%, im Mittel in 49% der Fälle, zur Diagnose verwandt. Übrigens sei hier hinzugefügt, daß die Anwendbarkeit der anderen diagnostischen Hilfsmittel dieser Krankheit kaum so allgemein wie die Lymphocytose ist.

Wenn man aber berücksichtigt, daß viele in die Tabelle 4 aufgenommenen Daten auch von solchen unserer Fälle stammen, wo die Lymphocytenzählung nur einmal ausgeführt wurde, so erhellt, daß der Prozentsatz der Anwendbarkeit bei Wiederholung der Blutuntersuchung über die oben angegebene Ziffer hinaus erhöht werden kann, weil einerseits ein bei der Zählung vorkommender etwaiger Fehler dadurch korrigiert wird, andererseits, weil der Nachweis der Hyperlymphocytose durch die Wiederholung erleichtert wird. Tatsächlich sind wir in der täglichen Praxis mit der Anwendung der Formel zufrieden.

Weiter haben wir, in der Absicht, das Keuchhustenmaterial streng zu sichten, versucht, eine Tabelle mit nur den Fällen zusammenzustellen, wo der *Bordet-Gengou*-Bacillus nachgewiesen wurde, wenn es auch wegen der Unzulänglichkeit des Materials unmöglich war, die Statistik für alle Lebensalter aufzustellen. Man kann immerhin in der so konstruierten Tabelle 5 der Formel einen mäßigen Wert zuerkennen.

Tabelle 5. Häufigkeit der diagnostisch verwertbaren Lymphocytose beim Keuchhusten ohne Komplikation und mit einer leichten Bronchitis. (Fälle von den beiden Verfassern.)

Lebensalter Jahre	Lymphocytenzahl	Zahl der Fälle im einzelnen						Total		Verhältnis (%)
		Stadium catarrhale								
0.— 1.	über 11 000	6 in 13								
1.— 3.	„ 8 500	3 in 13								
3.— 6.	„ 7 000	8 in 17								
6.—10.	„ 5 500	3 in 3						20 in 46		43
		Stadium convulsivum								
		Anfangsstad.		Mittleres Stad.		Letztes Stad.				
		Wahre Zahl	%	Wahre Zahl	%	Wahre Zahl	%			
0.— 1.	über 11 000	17 in 25		32 in 47		10 in 15				
1.— 3.	„ 8 500	20 in 39		41 in 42		8 in 11				
3.— 6.	„ 7 000	32 in 45		45 in 58		8 in 12				
6.—10.	„ 5 500	21 in 24		18 in 20		9 in 13				
		90 in 133	68	136 in 167	81	35 in 51	69	261 in 351		75
		Stadium decrementi								
0.— 1.	über 11 000	3 in 6		1 in 6		3 in 6				
1.— 3.	„ 8 500	7 in 11		7 in 11		2 in 10				
3.— 6.	„ 7 000	10 in 15		5 in 12		2 in 11				
6.—10.	„ 5 500	1 in 2		4 in 12		1 in 3				
		21 in 34	62	17 in 41	41	8 in 30	27	46 in 105		44

Lasch, Fischer, Miemietz [1] sind der Ansicht, daß es um die Frage nach der Verwendbarkeit der absoluten Lymphocytenzahlen im Säuglingsalter sehr ungünstig steht, da von 17, mindestens 2mal untersuchten Säuglingen nur 9 = 53% und von 46 Einzelzählungen nur 13 = 28% zu praktisch verwertbaren Ergebnissen geführt haben. Dieses Resultat ist aber nicht verwunderlich, da sie als Maximum der in normalen Zeiten gewonnenen absoluten Lymphocytenzahlen 16 000, anstatt 10—11 000 in unseren Fällen, angesetzt haben. Es muß betont werden, daß unsere obere Grenze diejenige ist, welche sich 92% aller Fälle anpaßt, während die obengenannten Forscher das Maximum der Lymphocytenzahl bei allen untersuchten Säuglingen forderten; zur Festsetzung unseres Standards haben wir auch ein viel größeres Material als sie benutzt.

3. Diagnostischer Wert der Hyperlymphocytose bei Keuchhustenpneumonie.

Die möglichst frühzeitige Diagnose des Keuchhustens, auch bei einer Komplikation mit irgendeiner Pneumonie, ist nicht nur vom Standpunkte der Prophylaxis und der Behandlung, sondern auch von dem der Prognosestellung unentbehrlich, aber häufig nicht leicht. Die oben gezeigte Formel hat in solchem Falle keine Geltung, weil sowohl die Gesamtleukocyten als auch die Lymphocyten auch bei gewöhnlicher unspezifischer Pneumonie meistens deutlich zunehmen können. Für die absolute Zahl der Lymphocyten bei Pneumonien sind brauchbare Daten in der Literatur so spärlich, daß wir hier mit zwei Abteilungen, Säuglingen und übrigen Lebensaltern, zufrieden sein müssen.

Tabelle 6. Absolute Zahl der Lymphocyten bei Kindern mit Bronchopneumonien und Bronchiolitiden.

Lebensalter	Autoren	Zahl der untersuchten Fälle	Lymphocytenzahl unterhalb	Zahl der Fälle	Prozentsatz
1. Jahr	*Kuraya* [15], *Fukushima*, *Kovàcs*, *Inaba* und *Saito*, *Heß* [16], *Schmal* [17]	158	16 000	147	95
			15 000	146	92
			14 000	144	91
			13 000	140	89
2. Jahr	*Kuraya*, *Fukushima*, *Inaba* und *Saito*, *Heß*, *Schmal*	82	12 000	79	96
			11 000	75	91
			10 000	73	89
über 2. Jahr	*Fukushima*, *Inaba* und *Saito*, *Heß*	57	11 000	58	98
			10 000	49	86

In der Tabelle 6, in welcher die absolute Lymphocytenzahl bei verschiedenen, mit dem Keuchhusten in keiner Beziehung stehenden Pneumonien mit Ausnahme der croupösen, aus der Literatur und nach eigenen Daten, statistisch zusammengestellt ist, findet man, daß sie bei den

meisten Pneumoniefällen bei Säuglingen bis zum vollendeten 1. Lebensjahre kleiner als 15 000 ist und bei den übrigen Lebensaltern unterhalb 11 000 liegt. So wäre, praktisch gesagt, die Diagnose der Keuchhustenpneumonie, und zwar in seinem krampfhaften Stadium oder im Beginn des abklingenden Stadium, angängig, wenn die Lymphocytenzahl des betreffenden Falles höher als diese Ziffern ist. Da die Leukocytose bei Pneumonien, die am Ende des abklingenden Stadiums oder sogar im Rekonvaleszenzstadium des Keuchhustens auftreten, hauptsächlich in der Vermehrung der polymorphnukleären Leukocyten besteht, hat der Husten dabei, wenngleich krampfhaft und auch von einer Reprise begleitet, nichts mit der unmittelbaren Wirkung des *Bordet-Gengou*-Bacillus zu tun.

Um die Verwendbarkeit dieser Grenzziffern für die Diagnose der Keuchhustenpneumonie zu beurteilen, haben wir nach der Literatur und eigenen Untersuchungen Tabelle 7 mit der absoluten Lymphocytenzahl bei denselben Pneumonien zusammengestellt. Es erhellt daraus, daß die Blutuntersuchung der Keuchhustenpneumonie auch in mehr als der Hälfte der Fälle zur Diagnose beiträgt, da hierbei bei 65% der Säuglinge mehr als 15 000 Lymphocyten und bei 56% der übrigen Lebensalter über 11 000 zu treffen sind. Da die Pneumonien im Endstadium des Keuchhustens und die Fälle von nur einmaliger Untersuchung auch dieser Zusammenstellung beigerechnet sind, vergrößert sich im krampfhaften Stadium die tatsächliche Verwendbarkeit der Lymphocytenzählung um so mehr.

Tabelle 7. Häufigkeit der diagnostisch verwertbaren Lymphocytose bei Keuchhustenpneumonien.

Lebensalter	Lymphocytenzahl	Zahl der Fälle	Prozentsatz
1. Jahr	über 16 000	20 in 31 *Fukushima, Heißen*[18], *Kolmer, Inaba* und *Saito*[5]	65
	„ 15 000	20 in 31 *Fukushima, Heißen*[18], *Kolmer, Inaba* und *Saito*[5]	65
	„ 14 000	20 in 31 *Fukushima, Heißen*[18], *Kolmer, Inaba* und *Saito*	65
über 1. Jahr	„ 11 000	30 in 54 *Fukushima, Inaba* und *Saito, Kolmer*	56

4. Bemerkung zur diagnostischen Anwendung der Hyperlymphocytose beim Keuchhusten.

Wenn man in der Praxis die oben geschilderte Formel verwendet, insbesondere die Schwankungen der Lymphocytenzahl durch wiederholte Zählungen verfolgt und die klinischen Symptome berücksichtigt,

ist die Diagnose des Keuchhustens und sogar seines Krankheitsstadiums meistens leicht zu stellen. — Eine Reihe von Krankheiten wird häufig von einer mäßigen Lymphocytose begleitet, so chronische Tuberkulose, Lues, Rachitis, alimentäre Anämie und auch Störungen der endokrinen Drüsen. Die debilen, neuropathischen, exsudativen und zu früh geborenen Säuglinge zeigen meist ohne ersichtliche Ursache höhere Lymphocytenwerte als gleichalterige gesunde Kinder. Die postinfektiöse Lymphocytose ist oft ziemlich hoch und auch Schreilymphocytose ist im allgemeinen anerkannt. Bei allen diesen Fällen ist die Lymphocytose aber nicht so stark wie beim Keuchhusten. Lymphatische Leukämie sowie sog. lymphatische Reaktion kommen relativ selten vor und können unter Berücksichtigung der sonstigen Symptome leicht ausgeschlossen werden. Bei peribronchialer Drüsentuberkulose und bei neuropathischen oder spasmophilen Kindern, die manchmal einen dem Keuchhusten ähnlichen Husten zeigen, ist die Leukocytenzahl niemals stark gesteigert.

Die Frühdiagnose des Keuchhustens ist eine der schwierigsten ärztlichen Aufgaben von höchster Wichtigkeit, weil durch sie andere Kinder vor der Infektion bewahrt werden können. Während die Verwendbarkeit der Hyperlymphocytose für diesen Zweck trotz vielfacher Diskussion noch nicht endgültig geklärt ist, kann man sie jetzt nach der oben dargestellten Statistik für ziemlich wertvoll ansehen. In bezug auf das Vorkommen der von *Sauer* und *Hambrecht* [19] beschriebenen Leukopenie im katarrhalischen Stadium können wir an Hand unserer Erfahrungen bei kranken Kindern und Tieren ihrer Meinung nicht beistimmen. Da aber die Leukopenie, wenn sie auftritt, wahrscheinlich nur in der Inkubation oder im allerersten Beginn des katarrhalischen Stadiums erscheint, ist sie praktisch von geringer Bedeutung für die Diagnose aus dem Blutbild.

In Anbetracht der Feststellung der Krankheitsstadien ist die Leukocytose aber aus verschiedenen Gründen sehr wichtig, denn das Urteil nach der Anamnese und der Beschaffenheit des Hustens, wie es gewöhnlich geschieht, ist öfter ungenau und unverläßlich. Dabei hilft der Nachweis des *Bordet-Gengou*-Bacillus im Sputum häufig; aber eher ist die Blutuntersuchung zu empfehlen, da sie in viel einfacherer Weise ein klares Bild bietet. Namentlich bei der Keuchhustenpneumonie, wo eine Reprise häufig verschwindet und ein Bacillennachweis meistens erschwert ist, muß die Diagnose unbedingt durch die Blutuntersuchung gestützt werden, sofern die Anamnese unzuverlässig ist. Bei den Pneumonien im weit vorgeschrittenen Stadium des Keuchhustens ist, wie oben bemerkt, trotz des krampfhaften Hustens und der mäßigen Leukocytose keine Hyperlymphocytose nachweisbar, und eine Infektionsgefahr ist deshalb ausgeschlossen. Bei einem solchen Falle kann eine Unterscheidung, ob die Pneumonie dem Keuchhusten zuzuschreiben ist

oder nicht, mittels der Anamnese, des klinischen Befundes, und zwar des röntgenologischen Bildes, auch häufig große Schwierigkeiten bereiten, so daß nur eine Komplementbindungsreaktion des Blutserums möglicherweise die endgültige Klärung bringen kann. Als ein Beispiel sei ein Fall von Pneumonie im krampfhaften Stadium des Keuchhustens mit einer deutlichen Lymphocytose geschildert.

Fall 1. T. I., 2 Jahre, 5 Monate, männlich. 10. 9. Seit 2 Wochen Husten, in den letzten Tagen stärker, manchmal von Erbrechen begleitet, seit vorgestern remittierendes Fieber; Körpertemperatur 39° C, Atmung beschleunigt, Husten krampfhaft, mit Reprise. Sublinguales Geschwür negativ. Mittelgroßblasiges Rasseln hauptsächlich an der rechten Brustseite zahlreich; rechter Interscapularraum kurz und bronchial; *Bordet-Gengou*-Bacillus positiv.

Gesamte Leukocyten 68 000, Lymphocyten 40 800.

17. 9., Ende der 3. Woche des Keuchhustens. Fieber remittierend, zwischen 37,5 und 39,5° C. Husten häufig und krampfhaft; Reprise undeutlich. Sublinguales Geschwür positiv. Rechts hinten die untere Hälfte kurz und daselbst Knistern; überall mittelgroßblasiges Rasseln.

Gesamte Leukocyten 60800, Lymphocyten 37 100.

23. 9., Ende der 4. Woche des Keuchhustens. Fieber etwas niedriger, zwischen 37,2 und 37,8° C. Husten unverändert. Rasseln bedeutend vermindert; Dämpfung schwächer, daselbst schwaches Atmen.

Gesamte Leukocyten 35 000, Lymphocyten 24 500.

Es wäre noch ein Fall hinzuzufügen, der von Anfang an mit einem positiven Ergebnis der Lymphocytose und des *Bordet-Gengou*-Bacillus unter unserer Beobachtung stand, wobei aber in seinem vorgeschrittenen Stadium beim Hinzutreten einer katarrhalischen Pneumonie keine Lymphocytose mehr nachweisbar war.

Fall 2. H. O., 2 Jahre, 1 Monat, weiblich. 10. 7., etwa 55. Krankheitstag des Keuchhustens. Fieber, krampfhafter Husten mit Reprise, Appetitlosigkeit und Dyspnöe. Diffuse Bronchitis und katarrhalische Pneumonie an dem linksseitigen Unterlappen konstatiert. Sublinguales Geschwür positiv, *Bordet-Gengou*-Bacillus negativ.

Gesamte Leukocyten 17 200, Lymphocyten 3 440.

Zusammenfassung.

Ungeachtet der allgemeinen Anerkennung der Hyperlymphocytose als ein hervorragendes Symptom des Keuchhustens, wird sie bei der Diagnose doch wenig angewandt. Für die Verallgemeinerung der diagnostischen Auswertung des Blutbildes muß in erster Linie die Umständlichkeit, die man beim Vergleich desselben bei gesunden und kranken Kindern jedesmal trifft, beseitigt werden. In Rücksicht auf die Kompliziertheit des kindlichen Blutbildes haben wir zuerst bei gesunden und kranken Kindern in verschiedenen Lebensaltern die oberen Grenzen der absoluten Lymphocytenzahl festgestellt und in eine Formel gebracht. Wenn man auch bei der Diagnose des Keuchhustens vor einem unbedingten Vertrauen zum Blutbild warnen muß, ist doch die Brauchbarkeit der Formel in praktischer Anwendung auf Grund umfangreichen

Materials bewiesen. Auch für die Diagnose der Keuchhustenpneumonien ist die Hyperlymphocytose in beschränktem Maße brauchbar, obwohl man dabei von der Formel keinen Gebrauch machen kann.

Literaturverzeichnis.

[1] *Lasch, W., M. Fischer, M. Miemietz:* Jb. Kinderheilk. **108** (1925). — [2] *Knipping, H. W.* u. *W. Rieder:* Z. exper. Med. **42** (1924). — [3] *Sakai, M.:* Osaka-Igakkai-Zasshi (jap.) **23** (1923). — [4] *Fukushima, M.:* Orient J. Dis. Infants **3**, 10 (1928). — [5] *Sato, A.:* Zika Zasshi (jap.) **238** (1919). — [6] *Shima, J.:* Zika Zasshi (jap.) **234** (1918). — [7] *Aschenheim, E.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **105** (1912). — [8] *Gundobin, N.:* Jb. Kinderheilk. **35** (1893). — [9] *Kolmer, J. A.:* Arch. int. Med. **4** (1909). — [10] *Kovàcs E.:* Jb. Kinderheilk. **128** (1930). — [11] *Barach, J. H.:* Arch. int. Med. **1** (1908). — [12] *Fasbender, A.:* Z. Kinderheilk. **54** (1933). — [13] *Moritz, D.* et *L. Lackner:* Arch. Méd. Enf. **36** (1933). — [14] *Grulee C. G.* and *D. B. Phemister:* Arch. of Pediatr. **22** (1905). — [15] *Kuraya, S.:* Orient. J. Dis. Infants **9**, 35 (1931). — [16] *Heß, J. H.:* Amer. J. Dis. Childr. **7** (1914). — [17] *Schmal, S., W. Schmidt* u. *I. Serebrijski* jun.: Z. Kinderheilk. **41** (1926). — [18] *Heißen, F.:* Mschr. Kinderheilk. **33** (1926). — [19] *Sauer, L. W.* and *L. Hambrecht:* Amer. J. Dis. Childr. **41** (1931).

Mukden, Kinderklinik der Mandschurischen Medizinischen Hochschule.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München. — Direktor: Geh.-Rat. *v. Pfaundler.*)

Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie.

(Mit besonderer Berücksichtigung der intralumbalen und Rekonvaleszenten-Serum-Therapie.)

Von

Dr. Philipp Zoelch,

vormals Assistenzarzt der Klinik, derzeit Chefarzt der Kleinkinder-Heilstätte Gaissach der L. V. A. Oberbayern.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. April 1934.)

In einer früheren Arbeit wurden Untersuchungen über die Bedeutung des spezifischen Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheitsschutz und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie mitgeteilt. Das Ergebnis genannter Nachforschung konnte dahin zusammengefaßt werden, daß dem spezifischen Gegengift bei den Immunitätsvorgängen der Diphtherie die wichtigste Rolle zufällt, wenn auch die Wirkung anderer Abwehrmechanismen, wie primäre Giftresistenz, Bactericidie usw. in manchen Fällen nicht bestritten werden kann. Der Mangel an freiem Antitoxin im Verlaufe *(Rosling, Siegl, Zoelch)* und in der Rekonvaleszenz mancher unbehandelter diphtherischer Erkrankungen hat Zweifel an dem Wert einer Behandlung mit spezifischem, artfremdem Antitoxin aufkommen lassen. Verstärkt wurden diese Bedenken an der Wirksamkeit der seit *Behring* geübten Serumtherapie, als diese bei den gehäuft auftretenden hypertoxischen Diphtherien der letzten Jahre vielfach versagte. Extrem kommen solche Anschauungen in den Äußerungen *Friedbergers* zum Ausdruck, der die Grundlagen der Serumanwendung für erschüttert hält: Bei dem „Versagen" der spezifischen Therapie sei Erforschung und Auffindung unspezifischer (bactericider) Mittel dringend notwendig.

Wenn gesagt wurde, daß leichteste Diphtherien ohne Serum ausheilen, so gilt dies auch nur für einen kleinen Teil der Fälle. Gerade die Veröffentlichungen *Siegls* zeigen, daß ein solches Vorgehen nur bei genauester klinischer Beobachtung und gewissermaßen „mit bereitgehaltener Serumspritze" durchführbar ist. Der genannte Autor berichtet, daß von 38 Diphtherieerkrankungen die Hälfte zur spontanen Heilung kam, „während man sich bei den übrigen 19 Fällen dann doch entschloß, die Serumbehandlung einzuleiten". Auch *Feer* kommt zu gleichen Ergebnissen. Selbst in den leichtesten Fällen wird man besonders

in der Praxis die Hilfe des spezifischen Serums nicht missen wollen, um so mehr gilt dies für alle mittelschweren und schweren Erkrankungen. Auch für die schwersten hypertoxischen Formen wird die Seruminjektion solange das Verfahren der Wahl bleiben, bis nicht andere, diese Therapie unterstützende Mittel oder modifizierende Methoden günstigere Resultate zeitigen.

Bei dieser Sachlage interessiert es, die Wirkung des passiv zugeführten Diphtherieantitoxins zu verfolgen, insbesondere über die mengenmäßige Verteilung desselben im Organismus Aufschluß zu bekommen. Wir glauben zu diesen Fragen, die für ein erfolgreiches therapeutisches Vorgehen von Wichtigkeit sind, durch Untersuchungen des Antitoxingehaltes bei serumbehandelten Diphtherien einiges beigetragen zu haben. Einen wichtigen Teil dieser Arbeit hat der am 21. 12. 30 verstorbene Assistent der Münchener Kinderklinik Dr. *H. Hentschel* geleistet; auf seine Anregungen gehen vor allem die Befunde bei intralumbaler Injektion des Serums und die Versuche mit menschlichem Diphtherie-Rekonvaleszentenserum zurück. (Erstmals wurde über diese Untersuchungen kurz auf dem Kongreß für Kinderheilkunde in Wiesbaden 1929 berichtet.)

I. Antitoxinbestimmungen bei serumbehandelten Diphtherien im Krankheitsbeginn, während des Krankheitsverlaufes und nach klinischer Heilung.

Wir berichten zunächst über Antitoxinbestimmungen bei 28 diphtheriekranken Kindern, deren Serum innerhalb der ersten 14 Tage nach Injektion von Diphtherieheilserum ausgewertet wurde.

Die Menge des injizierten Serums richtete sich nach der Schwere des Krankheitsbildes, gemessen an sinnfälligen klinischen Erscheinungen; nach gleichen Gesichtspunkten wurde die Frage der zweckmäßigsten Applikationsart entschieden: Bei leichten Fällen intramuskuläre, bei schweren intravenöse Injektion.

Innerhalb der ersten 24 Stunden post injectionem konnten nur bei zwei Kindern Antitoxinauswertungen vorgenommen werden:

Fall 1. Kind Heinz W., 3 Jahre alt, wird am 5. Krankheitstage mit hypertoxischer Diphtherie aufgenommen. Injektion von 26000 A.E. Heilserum intramuskulär. Bereits 6 Stunden nach der Seruminjektion erfolgt sofort nach dem Exitus eine Blutabnahme: Im Serum fanden sich etwa 5 A.E./ccm. Verteilt man die eingespritzte Antitoxinmenge auf die gesamte Blutflüssigkeit des Kindes, so ergeben sich pro Kubikzentimeter Patientenserum etwa 43 A.E.

Fall 2. Kind Fanny Sch., 5 Jahre alt, kommt am 6. Krankheitstage mit hypertoxischer Diphtherie zur Aufnahme. Injektion von 20000 A.E. Heilserum intravenös. — Vor der Seruminjektion fand sich ein bei der langen Krankheitsdauer auffallend niederer Titer von $\leqslant {}^{1}/_{100}$ A.E./ccm. 24 Stunden nach der Seruminjektion wurden $>$ 2 A.E./ccm festgestellt.

Die Auswertung der Patientensera in den folgenden Krankheitstagen gibt folgendes Bild:

Tabelle 1. Antitoxinwerte in A.E./ccm bei diphtheriekranken Kindern innerhalb 14 Tagen nach Seruminjektion.

Name des Kindes	Alter in Jahren	Injizierte Serummenge in A.E.	Tag der Antitoxinbestimmung nach Seruminjektion												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nach intravenöser Injektion:															
F. Schr.	5	20 000	$\geqslant 2$												
H. F.	3	20 000		$\geqslant 2$											
A. M.	7	14 000				2									
G. P.	9	4 000					$\geqslant 1$								
K. F.	4	10 000						< 2							
R. W.	8	14 000							$\geqslant 2$						
									< 5						
M. S.	7	8 000								$\geqslant 2$					
J. P.	4	8 000								$\geqslant 2$					
J. B.	10	4 000									> 1				
H. P.	6	8 000									< 2				
S. S.	4	8 000									$> 1/2$		$> 1/2$		
J. G.	5	22 000										2			
E. S.	6	20 000										2			
E. W.	7	16 000											$< 1/2$		
W. F.	6	12 000											$> 1/20$		
J. V.	6	8 000											< 2		
K. Sch.	4	10 000													< 1
Nach intramuskulärer Injektion:															
H. W.	2	26 000	6 (nach 6 Std.!)												
E. Sch.	6	5 000					< 2								
A. B.	6	6 000					$\geqslant 1/20$								
L. H.	13	4 000							$1/2$						
A. D.	3	8 000							1						
H. P.	9	6 000								1					
E. H.	6	8 000								< 1					
A. H.	4	6 000								5!					
		3 Tage später nochmals 6 000													
M. K.	3	3 000									< 1				
R. H.	4	10 000												< 2	
A. K.	10	4 000													$< 1/2$

1. Vom *2.—8. Tage post injectionem* wurde nach intravenöser Einspritzung stets ein Titer von $\geqslant 1$ A.E./ccm nachgewiesen, bei intramuskulärer Injektion lagen die ermittelten Werte im Durchschnitt etwas niedriger.

2. *In der 2. Woche* post injectionem war ein relativ geringes Absinken der Antitoxinkurve nachweisbar: Wir fanden Werte von < 2 bis $< 1/20$ A.E./ccm nach *intravenöser* und solche von > 1 bis $> 1/2$ A.E./ccm nach *intramuskulärer* Injektion. Bei 3 Patienten war der Titer während und unmittelbar nach der Serumkrankheit auffallend nieder. *In der 3. und 4. Woche* post injectionem erfolgte eine deutliche Minderung des

Antitoxinbestandes. Die Verluste waren stärker wiederum bei Patienten, die eine Serumkrankheit durchgemacht hatten. Jedenfalls verfügen mit Serum behandelte Diphtheriepatienten, gleichgültig welche Mengen und auf welche Weise injiziert wurde, bis zur 4. Woche in der Regel über weit mehr Antitoxin, als Gesunde zum Schutze gegen eine mittelschwere Infektion benötigen. Unsere Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren *(Beyer, Dönitz, Morgenroth* und *Levy, Opitz, Schick* und *Kassowitz)*.

Abb. 1. Kurve des A.T.-Gehaltes bei Diphtherie nach intramuskulärer Seruminjektion:

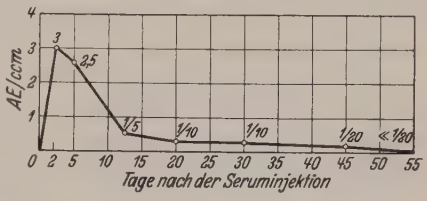
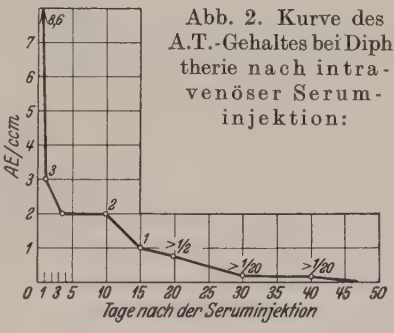


Abb. 2. Kurve des A.T.-Gehaltes bei Diphtherie nach intravenöser Seruminjektion:



Der Antitoxinbestand bei serumbehandelten Diphtherien hängt in den ersten Tagen weitgehend von der Applikationsart des Heilserums ab. Bei intravenöser Injektion wird Antitoxin direkt in die Blutbahn gegeben, die injizierte Menge kann pro Kubikzentimeter Patientenserum annähernd berechnet werden. Später ermittelte Antitoxinwerte zeigen — da sie stets niedriger als der errechnete Ausgangswert sind — eine Minderung des via Spritze zugeführten Antitoxinvorrates an. Das nach intramuskulärer Injektion in den ersten Tagen gefundene Antitoxin stammt aus dem mit der Spritze gesetzten Muskeldepot. Da der Übertritt aus diesem in die Blutbahn, selbst bei verschiedener Resorptionsgeschwindigkeit allmählich erfolgt, muß die Antitoxinkurve zunächst eine ansteigende sein, das Maximum dürfte nach unseren Beobachtungen und nach den Untersuchungen anderer Autoren (insbesondere denen von *Weichsel*) am 2.—3. Tage post injectionem erreicht werden. Überdies ist anzunehmen, daß nur ein Teil des intramuskulär injizierten Serums in die Blutbahn gelangt, ein gewisser Bestand wird im Gewebe zurückbehalten. (Vgl. diesbezügliche Ausführungen weiter unten.)

Die *Antitoxinkurve* ist demnach *bei intramuskulärer Injektion* dreiphasig: Anstieg des Antitoxins auf die Spritze bis zum 2. und 3. Tag = Resorptionszeit, rasches Absinken bis zum 4.—5. Tag, langsame Verflachung der Kurve bis zur 3. — 4. Woche post injectionem. Auch *bei intravenöser Injektion* verläuft die Antitoxinkurve dreiphasig: Stärkster Abfall innerhalb der ersten 24 Stunden, Stillstand in den

folgenden 8 Tagen, langsames Absinken bis zur 3. Woche (vgl. Abb. 1 und 2).

Von den ursächlichen Momenten, die irgendwie Einfluß auf die Prägung der Antitoxinkurve bei serumbehandelten Diphtherien haben können, wurde bisher nur eines hervorgehoben, nämlich die Abhängigkeit des Kurvenverlaufes bei intramuskulärer Injektion von der Resorptionsfähigkeit und -geschwindigkeit aus dem Muskeldepot in die Blutbahn. Für das Absteigen der Antitoxinkurve kämen als beeinflussende und bestimmende Faktoren überdies in Betracht: 1. Reduktion des Antitoxins durch Bindung an Toxin. 2. Ausscheidung des an artfremdes Eiweiß gebundenen Antitoxins. 3. Minderung des humoralen Antitoxins durch Haftung an Gewebe.

Zur Beantwortung dieser Fragen ist es erforderlich, Vergleiche zwischen den Antitoxinkurven bei serumbehandelten Kranken und Gesunden anzustellen. Hingewiesen sei auf die von *Weichsel* jüngst darüber veröffentlichten Untersuchungen:

Diese zeigen die auffallende Tatsache, daß zwischen der Antitoxinkurve bei Gesunden und bei Diphtheriekranken, denen Serum intramuskulär gegeben wurde, kein prinzipieller Unterschied besteht. Die Kurven verlaufen bis zur 3. Woche post injectionem parallel. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt *Madsen* bei intravenöser Injektion des Serums.

Auch im Tierexperiment (intramuskuläre Injektion: *Morgenroth* und *Levy, Levin*; intravenöse Injektion: *Glenny, Morgenroth* und *Levy*) zeigt die Kurve im wesentlichen den angeführten dreiphasigen Gang. Insbesondere wird von den letztgenannten Autoren auf die „rapide Abnahme" der Immunstoffe nach intravenöser Injektion verwiesen; die Menge derselben schwindet innerhalb der ersten 24 Stunden um 40—60%. Schon nach 8 Stunden sind deutliche Verluste nachweisbar.

Wenn auch nach diesen Untersuchungen, insbesondere denen von *Weichsel* kein Unterschied zwischen der Antitoxinkurve bei Gesunden und Kranken nach intramuskulären Injektionen zu bestehen scheint, so zeigen unsere Beobachtungen bei intravenös Gespritzten, daß der außerordentlich hohe Antitoxinverlust innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden kaum allein durch die Ausscheidung des an artfremdes Eiweiß gebundenen Antitoxins zu erklären ist. Experimentell konnte sowohl beim gesunden Menschen wie beim gesunden Versuchstier gezeigt werden, daß innerhalb genannter Zeitspanne nach intravenöser Injektion $^1/_2$—$^2/_3$ der gegebenen Antitoxinmenge verloren wird; bei unseren Patienten ist dieser Verlust wesentlich höher: Injiziert wurden 25 bis 31 A.E./ccm; nach 24—48 Stunden fanden wir in beiden Fällen knapp 2 A.E./ccm. Von den jeweils eingespritzten 20000 A.E. wären also mehr als 90% zu Verlust gegangen.

Die Annahme ist wohl berechtigt, daß bei dieser starken Reduktion der eingeführten Immunstoffe noch andere Mechanismen, als das Bestreben des Organismus, artfremdes Eiweiß auszuscheiden, im Spiele sind. Zu denken ist vor allem daran, daß durch kreisendes Toxin

Antitoxin gebunden wird, also der Vorgang sich abspielt, den man nach herkömmlichen Anschauungen als charakteristisch für die Heilung der Erkrankung ansehen kann. Besteht diese Annahme zu Recht, so müßte, nach *Weichsel*, bei hypertoxischer Diphtherie mehr Antitoxin verbraucht werden, als bei Erkrankungen leichteren Grades. Entgegen solcher Erwartung konnte *Weichsel* bei schwersten Diphtherien keinen erhöhten Antitoxinkonsum finden. Unsere eben mitgeteilten Fälle, die hypertoxisch waren, widersprechen solchen Beobachtungen, wenigstens was die Reduktion der zugeführten Antitoxinmenge in den ersten beiden Tagen post injectionem betrifft. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung konnten wir allerdings, ebenso wie *Opitz*, keine deutlichen Differenzen im Antitoxinbestand bei verschiedenen Krankheitstypen feststellen.

Als *Antitoxinfänger* kommt ferner *das Gewebe* in Frage. Daß überhaupt ein Antitoxinübertritt aus dem Blute in dieses stattfindet, wissen wir zuverlässig aus den Untersuchungen von *Kassowitz* (beim Menschen) und *Freud* (beim Tier), während *Behring* solches leugnete. Ob noch andere Vorgänge als die genannten für den Antitoxinverbrauch gerade in den ersten, der Seruminjektion folgenden Tagen wirksam sind, kann nur vermutet werden. Zu denken ist an *individuelle Schwankungen, Freud* fand solche im Tierversuch bei den erwähnten Studien über Antitoxinbindung und Ausscheidung im Gewebe. Weiterhin ist an den Einfluß des Fiebers zu denken; daß dieses den Antitoxinverzehr fördert, ist aus Untersuchungen *Behrings* bekannt. Jedenfalls kann angenommen werden, daß der Verlauf der Antitoxinkurve in den ersten Tagen nach Seruminjektion das Produkt vieler, teilweise entgegenwirkender Faktoren, darstellt. Die wichtigste Rolle dabei dürfte dem Bestreben des Organismus zukommen, artfremdes Serumeiweiß, via Blut und Gewebe rasch auszuscheiden.

Diese Feststellung läßt die Frage nach dem *Heilungsmechanismus der serumbehandelten Diphtherien* offen. Folgende Überlegung trägt vielleicht zur Klärung bei: Die Wirkung des Toxins wird durch Bindung desselben an das spezifische Antitoxin aufgehoben; diesen Vorgang hat man allgemein in die Blutbahn verlegt. Das Tempo der Toxinneutralisierung geht nach *Morgenroth* und *Levy* entgegen *Ehrlichs* Anschauung im Organismus verhältnismäßig langsam vor sich, benötigt sind dazu mindestens 24 Stunden. Da aus dem Krankheitsherde immer nur wenig freies Toxin in den Kreislauf gelangt — der mengenmäßige Nachweis ist bisher zuverlässig überhaupt nicht gelungen *(Beyer, Weichsel, Hottinger* und *Töpfer)* — würde zur Giftneutralisierung, die nach dem Gesetz der multiplen Proportionen abläuft, in der Blutbahn auch nur wenig Antitoxin benötigt. Mehr Bedarf an solchem besteht im Gewebe, am meisten wohl an der Einbruchspforte des Erregers (Tonsillen, Schleimhäute); wenn nun Gewebe reichlich Antitoxin an sich reißt, müßte sich

in diesem, insbesondere am Krankheitsherd vorwiegend die Toxin-Antitoxinbindung, also der Heilungsvorgang abspielen. Die hohe Affinität der Gewebszellen für Toxin ist bekannt. *Kassowitz* und *Freud* konnten den zwingenden Beweis erbringen, daß auch das spezifische Antitoxin vom Gewebe in verhältnismäßig großen Mengen adsorbiert wird und zwar sowohl arteigenes (bei der sog. natürlichen Immunität), als auch artfremdes (bei der Serumbehandlung). Somit wäre anzunehmen, daß sich bei der Ausheilung einer serumbehandelten Diphtherie der Vorgang der Toxin-Antitoxinbindung nicht nur im Kreislauf, sondern auch im Gewebe abspielt. Solches wird allerdings nur möglich sein, wenn entweder freies Toxin im Gewebe vorhanden, oder die Bindung des Giftes im Gewebe noch reversibel ist. Bei weit fortgeschrittener toxischer Schädigung der Gewebszellen muß selbst eine hohe Antitoxinkonzentration im Gewebe keine Wirkung mehr haben.

Einfluß auf den Verlauf der Antitoxinkurve hat, wie bereits kurz erwähnt, die *Serumkrankheit*. Und zwar ist nach unseren Beobachtungen, ebenso wie nach solchen von *Schick, Dehne* und *Hamburger,* die Senkung des Antitoxinspiegels während der Serumkrankheit zuweilen eine erhebliche. Im Durchschnitt fanden wir, wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist, während oder nach der Serumkrankheit einen geringeren Antitoxinbestand als bei Patienten, deren Serum in gleicher Zeit ausgewertet wurde und die keine Serumkrankheit durchgemacht hatten. Dabei scheint nach unseren Beobachtungen die Höhe der Antitoxinverluste weder von der Menge des injizierten Serums, noch von der Schwere der Serumkrankheit, gemessen an sinnfälligen klinischen Zeichen, abzuhängen. Beispielsweise konnte bei mehreren Patienten nach sehr leichter Serumreaktion (Nr. 5, 13, 16 der Tabelle 2) ein recht starker Antitoxinverlust nachgewiesen werden, während die schwere Serumkrankheit bei Kind 7. P. (Nr. 1) (14 Tage hohes Fieber und ausgedehntes Exanthem) den Antitoxinbestand wenig verändert hat.

Wodurch ein beschleunigter Antitoxinabbau bei der Serumkrankheit bedingt ist, kann nur vermutet werden. Manches spricht dafür, daß die Erkrankung an sich am Antitoxinbestand zehrt. Solche Senkungen des Immunitätsbestandes kennen wir auch von anderen Krankheiten: *Kleinschmidt* beispielsweise fand, daß Scarlatina, die in der Diphtherierekonvaleszenz auftrat, das Antitoxin erheblich minderte; nach eigenen Beobachtungen — über die früher bei Besprechung der Diphtherierezidive berichtet wurde — gilt dies auch für Grippe und Masern.

Auf eine weitere *Verlaufsvariante der Antitoxinkurve* sei hingewiesen: Bei zwei unserer Patienten zeigt der Antitoxingehalt des Serums einige Zeit hindurch einen auffallend hohen konstanten Wert. Dieser dürfte dadurch bedingt sein, daß den Kindern zweimal in kurzen Abständen Serum injiziert wurde:

Fall 1. Andreas H., 4 Jahre alt, wird am 5. Krankheitstage mit leichter Rachendiphtherie eingeliefert; Injektion von 6000 A.E. intramuskulär. Da sich die Beläge schlecht absetzen und die Temperatur hoch bleibt, werden 3 Tage später 6000 A.E. intramuskulär nachgespritzt. Am 13. Krankheitstage, also 8 Tage nach der ersten und 4 Tage nach der zweiten Seruminjektion war der Antitoxintiter 5 A.E./ccm.

Fall 2. Ein gleiches Verhalten konnten wir auch bei einem Kinde mit schwerer hypertoxischer Diphtherie beobachten. Edgar R., 5 Jahre alt, erhielt am 5. Krankheitstage 34000 A.E. Heilserum und 10 ccm Diphtherie-Rekonvaleszentenserum intravenös; 2 Tage später nochmals 20000 A.E. Heilserum und 20 ccm Diphtherie-Rekonvaleszentenserum.

Am 8. Krankheitstage, also 3 Tage nach der zweiten Seruminjektion fanden wir, ebenso wie bei dem vorhin genannten Falle 5 A.E./ccm.

Durch eine Reinjektion ist es demnach möglich, den Antitoxintiter einige Zeit hoch zu halten.

1908 konnte *Levin* im Tierexperiment folgendes beobachten: „Gilt es die Antitoxinkonzentration lange Zeit hindurch auf einer bestimmten Höhe zu halten, so kann diese nicht durch Eingabe einer größeren Menge Antitoxin in einer einzelnen Injektion erreicht werden, sondern es ist vorzuziehen während des betreffenden Zeitraumes eine *Reihe* relativ kleinerer Dosen zu verabreichen."

Die günstigen Erfahrungen, die in praxi mit der wiederholten Injektion von Diphtherieserum bei schweren und schwersten Fällen gemacht wurden *(Hottinger, Husler,* auch in der Münchener Kinderklinik ist solches Vorgehen seit langer Zeit üblich), finden somit ihre experimentelle Bestätigung.

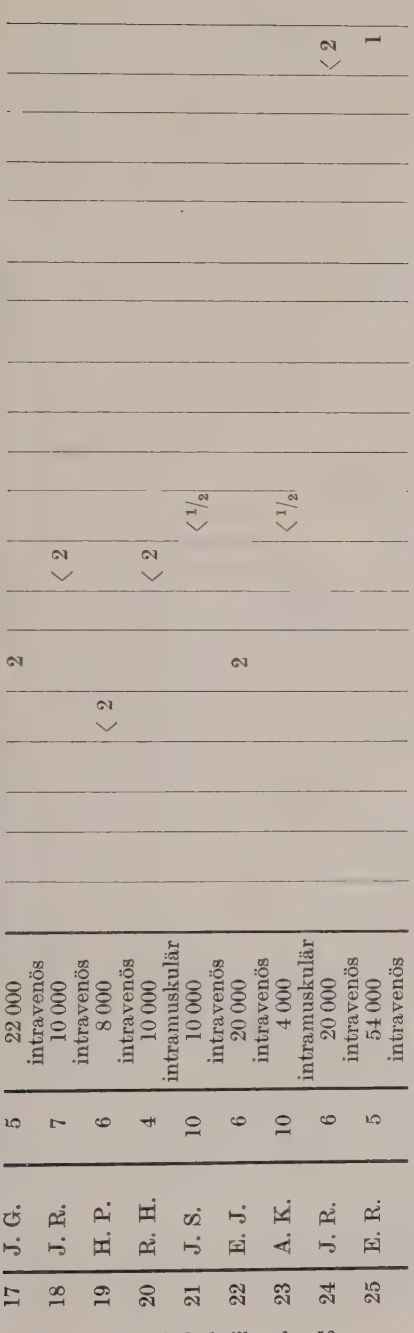
Bei Beurteilung des Antitoxingehaltes während des Krankheitsverlaufes, nach klinischer Heilung und in der Rekonvaleszenz muß in zunehmendem Maße berücksichtigt werden, in welchem Grade der jeweils gefundene Antitoxintiter durch aktiv gebildete Immunstoffe beeinflußt sein kann. Da passiv, selbst in großen Mengen zugeführtes Antitoxin nach 3, längstens 4 Wochen ausgeschieden ist, kann mit einiger Sicherheit das nach diesem Termin gefundene Antitoxin als Produkt der durch die Erkrankung in Gang gebrachten Selbst-Feiung angesehen werden. Welchen Anteil *aktiv gebildetes Gegengift* an dem innerhalb der ersten 3 Wochen nach Seruminjektion gefundenen Antitoxingehalt hat, ist mit den gebräuchlichen Methoden nicht festzustellen. Ebenso wird es schwierig sein, auch nur annähernd den Zeitpunkt festzulegen, an dem die ansteigende Kurve des aktiven Antitoxins auf die absteigende des geborgten Gegengiftes trifft, wann mit anderen Worten die „Leih-Feiung" von der „Sturm-Feiung" abgelöst wird.

Wenn zunächst auffallend ist, daß nach übereinstimmender Beobachtung die Antitoxinkurve bei serumbehandelten Diphtherien keine kontinuierliche Abwärtsbewegung zeigt, sondern nach dem primären steilen Abfall eine deutliche Verflachung aufweist, so kann man daraus nicht den Schluß ziehen, daß während dieser zweiten Phase aktives Antitoxin die Ausschwemmung des passiven vorübergehend hemmt.

Tabelle 2. Antitoxinwerte bis zur 4. Woche nach Seruminjektion.

1. Bei Diphtheriekranken, die eine Serumkrankheit durchgemacht haben. Antitoxinwerte in A.E./ccm.

Nr.	Name	Alter in Jahren	Injizierte Serummenge in A.E.	Tag der Antitoxinbestimmung nach Seruminjektion: 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	J. P.	4	8 000 intravenös				≥2				>1												
2	K. Sch.	4	10 000 intravenös								1												
3	M. B.	11	14 000 intravenös									<1											
4	M. Sch.	8	3 000 intramuskulär	<2							<1					>1/10							
5	M. S.	7	8 000 intravenös				≥2									<1/10							
6	A. L.	7	8 000 intravenös												<1/2								
7	J. G.	10	14 000 intravenös															≥1/50					
8	G. B.	6	28 000 intravenös															1/2					
9	F. A.	6	18 000 intravenös																	<1/2			
10	A. D.	9	4 000 intramuskulär																	<1/2			
11	J. B.	10	4 000 intravenös					>1															<1/10
12	G. P.	9	4 000 intravenös			≥1		1															
13	E. Sch.	6	5 000 intramuskulär	>2			>1/2					<1/5											
14	L. H.	1	4 000 intramuskulär				1/2									<1/5							
15	Ch. B.	8	20 000 intravenös																				1/2
16	W. F.	6	8 000 intravenös						>1/20													<1/2 (Bacillenträger!)	



Denn ein gleicher Verlauf der Antitoxinkurve findet sich auch bei serumbehandelten gesunden Menschen und Tieren. Hingewiesen sei ferner auf die schon bei der Frage der postinfektiösen Immunität unbehandelter Diphtherien erwähnte Tatsache, daß das Tempo der Antitoxinbildung ein außerordentlich langsames ist; auch bei der aktiven Diphtherieimmunisierung ist dieser Vorgang geläufig. Gerade der Vergleich mit den genannten Beobachtungen macht es unwahrscheinlich, daß die Antitoxinkurve in den ersten 3 Wochen nach der Spritze durch autochthones Antitoxin nennenswert beeinflußt wird. Nur Antitoxinwerte, die sowohl über dem Antitoxinbestand im Krankheitsbeginn liegen, als auch 3—4 Wochen nach der Seruminjektion nachgewiesen sind, werden in der Regel selbstgebildete Immunstoffe anzeigen.

Nach klinischer Heilung konnte *in 70%* der untersuchten Fälle eine zum Krankheitsschutz *ausreichende Immunität,* also jeweils ein Antitoxinbestand über der *Behring*-Schwelle gefunden werden. Vielfach ist diese Immunität noch nach Wochen, selbst nach Monaten nachweisbar; mehr als die Hälfte unserer Kinder (53%) hatten viele Wochen nach Entlassung

aus dem Spital ausreichend Antitoxin, beispielsweise konnte bei einem Patienten $3^1/_2$ Monate nach Krankheitsbeginn $< {}^1/_2$ A.E./ccm nachgewiesen werden.

Unsere Untersuchungsergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren, soweit insbesondere mengenmäßige Antitoxinbestimmungen im Patientenserum vorgenommen wurden. Ausnahmen ergeben Nachforschungen mit der Schickprobe *(Park, Rosling)* und die Prüfungen von *Beyer* und *Opitz*, die nach klinisch geheilter Diphtherie in der Mehrzahl ihrer Fälle ungenügend Antitoxin fanden.

Die letztgenannten Autoren werfen die Frage auf, ob nicht die sehr *frühzeitige Seruminjektion* in manchen Fällen die *Bildung des aktiven Antitoxins abgedrosselt* haben könnte; *H. Schmidt* bejaht diese Möglichkeit. Eigene Beobachtungen sprechen zumeist gegen eine solche Annahme: Von 10 diphtheriekranken Kindern, die am 2. und 3. Krankheitstage mit Serum behandelt wurden, hatten 7 nach klinischer Heilung und mehrere Wochen nach dieser noch genügend Antitoxin (> 1 bis $> {}^1/_{20}$ A.E./ccm).

Von vielen Autoren *(Schick* und *John, Kassowitz, Hahn, Kleinschmidt, Rosling)* wird ferner darauf hingewiesen, daß *der Grad der Erkrankung*, gemessen an klinischen Zeichen, *von Einfluß auf die Entstehung einer aktiven postinfektiösen Immunität* sei: Diese entstehe häufiger und dauere länger bei leichten Erkrankungen, während Ausbildung und Bestand derselben bei den hypertoxischen Formen in der Regel vermißt werde. *Neufeld* sieht die Ursache für eine kurzwährende Immunität nach schwerer Diphtherie in der plötzlichen Überschwemmung des Körpers mit großen Giftmengen, die eine Antitoxinbildung eher hemmt als fördert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Immunkörpern scheinen die Antitoxine am besten bei langsamer Zufuhr des Antigens gebildet zu werden. Daher erkläre sich auch die bessere Immunisierung nach leichten Diphtherien und die relativ hohe Immunität beim Krankenhauspersonal, welche wohl durch wiederholte symptomlose Giftreize erworben werde. Die Ergebnisse eigener Untersuchungen über den Antitoxinbestand nach klinisch geheilter Diphtherie vermögen nur einen verhältnismäßig kleinen Beitrag zu dieser Frage zu liefern:

Bei 17 Patienten, die *leichte*, bzw. *mittelschwere* Diphtherie durchgemacht hatten, fanden wir nach klinischer Heilung in 64,7% einen Antitoxinbestand über der *Behring*-Schwelle, 6 der Kinder (35,3%) hatten dagegen teils in der 1. Woche, teils 5—6 Wochen nach klinischer Heilung ungenügend Antitoxin. Bei 6 *hypertoxischen* Diphtherien wurde in der Mehrzahl (bei 4) eine ausreichende Immunität, selbst mehrere Monate in der Rekonvaleszenz festgestellt.

Zusammenfassend ist *über die Frage der postinfektiösen Immunität nach serumbehandelter Diphtherie* zu sagen, daß die Mehrzahl der Rekonvaleszenten eine solche durch Überstehen der Erkrankung erwirbt. Ist dieser Schutz mit den gebräuchlichen Methoden nicht nachweisbar, so

braucht damit keineswegs der Beweis einer vorübergehenden oder dauernden Fei-Unfähigkeit erbracht zu sein. Die Entscheidung über das Vorhandensein spezifischer Schutzmechanismen oder der Fähigkeit solche auf Erregerkontakt in einem zur Krankheitsabwehr genügendem Ausmaße zu mobilisieren, wird bei dem langsamen Tempo der Antitoxinbildung unter Umständen erst längere Zeit nach der Erkrankung oder überhaupt erst bei erneuter Infektionsgelegenheit fallen. Aus der Tatsache also, daß bei etwa $^1/_3$ der Diphtherie-Rekonvaleszenten ungenügend Antitoxin gefunden wird, ist jedenfalls der Schluß unzulässig daß diese wehrlos einer erneuten Infektion gegenüberstehen. Um ein Urteil über die Dauer einer postinfektiösen Immunität abzugeben, ist es erforderlich, den Schutzkörperbestand fortlaufend, wenn möglich jahrelang zu kontrollieren, was aus äußeren Gründen bei unseren Rekonvaleszenten nicht möglich war. *John* und *Kassowitz,* die an einem größeren Material bis zu 2 Jahren nach Krankheitsablauf solche Nachprüfungen vornahmen, fanden, daß „ein langsamer aber gleichmäßiger Anstieg der Geschützten festzustellen war, je weiter die Krankheit zurück lag"; deutliche Ausnahmen machten Fälle von hypertoxischen Diphtherien.

II. Antitoxin bei postdiphtherischen Lähmungen.

Das Auftreten postdiphtherischer Paresen kann wohl nicht allein damit erklärt werden, daß gelegentlich ein neurotropes Toxin zur Wirkung an den peripheren Nerven gelangt. Die Seltenheit dieser Komplikation läßt besondere Bedingungen dafür im Organismus vermuten. Ob dabei *Änderungen im Immunitätsbestande* irgend eine Rolle spielen, wurde mehrfach, insbesondere von *Kleinschmidt* diskutiert. Auch wir haben uns mit dieser Frage beschäftigt und berichten darüber an Hand nachfolgender Untersuchungen; bei 9 Kindern mit postdiphtherischen Lähmungen konnte der Immunitätszustand geprüft werden. Das Ergebnis ist kurz zusammengefaßt folgendes:

1. 6 Kinder mit postdiphtherischen Spätlähmungen hatten im Beginn der Paresen kein Antitoxin.

2. Bei 2 Kindern, die Bacillenträger waren, wurde ein mäßiger Antitoxinbestand ($^1/_{20}$ bis $> {}^1/_{50}$ A.E./ccm) nachgewiesen.

3. Ein Kind mit Frühlähmung bei hypertoxischer Diphtherie hatte am 3. Krankheitstage nach Auftreten der Lähmungen und zwar 10 Tage nach der Seruminjektion einen hohen Antitoxinbestand von 2 A.E./ccm.

Diese Beobachtungen sprechen zunächst dafür, daß bei postdiphtherischen Spätlähmungen meist Antitoxin vermißt wird, doch scheint ein Antitoxindefizit nicht in allen Fällen die Voraussetzung für das Auftreten von Paresen zu sein, denn sowohl geringe Antitoxinbestände, wahrscheinlich unterhalten und angeregt durch Bacillenvorkommen, oder noch vorhandenes Heilserumantitoxin — letzteres sogar in beträchtlicher Menge — vermögen Lähmungen nicht zu verhindern. Wir bestätigen

damit die Untersuchungen *Kleinschmidts*, der nur in der Hälfte seiner 25 Fälle genügend Antitoxin, d. h. negativen Schick feststellen konnte; demnach „müsse man den Gedanken wieder fallen lassen, daß Besonderheiten in den Antitoxinverhältnissen bei der Entstehung der postdiphtherischen Lähmungen mitwirken".

Da *Kleinschmidt* (ebenso wie wir) findet, daß ein ausreichender Antitoxinbestand „die Entwicklung schwerster, multipler Lähmungen nicht aufzuhalten vermag, gilt es für bedeutungslos, wenn bei beginnender Lähmung erneut Serum zugeführt wird". Die *Serumbehandlung postdiphtherischer Lähmungen*, zuerst von *Heubner* angewandt, wird jedoch immer wieder empfohlen (*Wolff* u. a.). Unsere Erfahrungen gehen dahin, daß bei postdiphtherischen Frühlähmungen eine therapeutische Wirkung durch hohe Serumgaben zu erzielen ist; gleiches gilt, wenn während des Lähmungsstadiums noch Diphtheriebacillen nachweisbar sind und demnach an eine fortdauernde Toxinwirkung aus Bacillendepots gedacht werden müßte. — Weiter hat *Kleinschmidt* darauf hingewiesen, daß bei Frühgespritzten postdiphtherische Lähmungen kaum auftreten, während sich bei Spätinjizierten und vor allem bei schweren Krankheitsfällen solche häufiger zeigen. Die Sichtung unseres Materials bestätigt dieses: Auch wir beobachteten Lähmungen entweder bei serumunbehandelten Diphtherien, oder bei spätgespritzten schweren Erkrankungen.

III. Antitoxin und Zentralnervensystem.

Im Verlaufe von hypertoxischen Diphtherien treten vielfach schwere Störungen auf, die auf toxische Schädigungen im Zentralnervensystem zurückzuführen sein dürften (meningeale Symptome, Krämpfe, zentralbedingte Kreislaufstörungen, Erregungszustände). Um diese Manifestationen therapeutisch zu beeinflussen, wurden schon mehrfach Versuche gemacht, das Serum intralumbal *(Bingel, Matthes, Szirmai, Wolff)* oder suboccipital *(Slauck)* zu geben, da nach Untersuchungen von *L. Stern* über die Bluthirnschranke das im Zentralnervensystem gebundene Toxin der Einwirkung des Antitoxins entzogen ist, wenn dieses intramuskulär oder intravenös injiziert wird. Von gleichen Gesichtspunkten ausgehend hat *Hentschel* zunächst durch Antitoxinbestimmungen im Liquor, über die erstmalig zusammenfassend berichtet wird, den *Übergang von Heilserum-Antitoxin in die Lumbalflüssigkeit* studiert. Weiterhin wurde *bei hypertoxischen Diphtherien intralumbal Serum* injiziert, um die therapeutischen Resultate bei dieser Krankheitsform durch Beeinflussung genannter, zentralbedingter, toxischer Schädigungen zu verbessern. Über die Ergebnisse der Liquoruntersuchung und der intralumbalen Serumtherapie, welche in Tabelle 3 zusammengestellt sind, ist folgendes festzustellen:

1. Im Beginn einer Diphtherie und in den ersten Krankheitstagen fehlt Antitoxin im Liquor, auch wenn im Blut bereits ein erheblicher

Antitoxinbestand (bis zu 1 A.E./ccm) nachweisbar ist. Gleiche Beobachtungen konnten an 5 Kindern gemacht werden, die nicht an Diphtherie erkrankt waren: eines dieser Kinder hatte im Blut einen relativ hohen Titer von $^1/_2$ A.E./ccm. Bei einem Patienten, der mit postdiphtherischer Lähmung zur Aufnahme kam, fanden wir im Liquor kein Antitoxin ($^1/_{100}$ A.E./ccm), im Serum war ein mäßiger Schutzkörpergehalt ($^1/_{20}$ A.E./ccm) nachzuweisen.

In der Mehrzahl der Fälle (5 von 6) passierte Antitoxin die Blut-Liquorschranke innerhalb der ersten 3 Tage nach Seruminjektion nicht. Diese Beobachtungen bestätigen die Feststellung, daß kolloidale Stoffe „normalerweise überhaupt nicht oder nur in Spuren in den Liquor übergeführt werden" *(Bennhold)*. Auffallenderweise konnte jedoch bei Fall 3 7 Tage nach der Seruminjektion (6000 A.E. intramuskulär) ein relativ hoher Antitoxinbestand im Liquor, nämlich $^1/_{10}$ A.E./ccm gefunden werden. Dies läßt vermuten, daß ein *Übertritt von Antitoxin* aus dem Blute *in die Lumbalflüssigkeit* unter besonderen, vielleicht aphysiologischen Bedingungen möglich ist, aber dann *langsam* vor sich geht. Nach *Friedmann* kann beispielsweise die cerebrale Diphtherie-Toxinvergiftung die Bluthirnschranke für Antitoxin durchgängig machen.

2. Bei 8 hypertoxischen Diphtherien wurde Rekonvaleszentenserum intralumbal injiziert; die Mißerfolge bei diesem Vorgehen (6 Todesfälle) sind wohl darauf zurückzuführen, daß das Serum verhältnismäßig spät, nämlich zwischen dem 2.—7. Krankheitstage gegeben wurde und meist erst 24—48 Stunden ante exitum. Bei diesen schwersten Fällen ist die Toxinwirkung anscheinend schon 24 Stunden nach Krankheitsbeginn soweit fortgeschritten, daß selbst höchste Antitoxinmengen (bis zu 60000 A.E.) ohne Wirkung sind. *Slauck* weist darauf hin, daß diphtherotoxische Wirkungen beim Versuchstier nicht aufzuhalten seien, wenn „Antitoxin nur $^1/_2$ Stunde nach intralumbaler Injektion in den Liquorraum gegeben wurde".

3. *Friedmann* fand bei schwerster Diphtherie „ein häufig beobachtetes Symptom, das bei der Diphtherie bisher nicht beschrieben wurde, nämlich eine *Meningitis serosa*". Dieser Befund konnte auch tierexperimentell (pathologisch-anatomisch und histologisch) nachgewiesen werden. Wie die Zusammenstellung unserer Befunde in Tabelle 5 erkennen läßt, ergab in der Tat die Untersuchung des Liquors in manchen Fällen bei hypertoxischen Diphtherien Verdachtsmomente für eine seröse Meningitis: Druckerhöhung bei 6 von 11 untersuchten Fällen, ebenso häufig Spuren von Eiweiß, stets normale Zellzahlen und keine Reduktion der Zuckerwerte.

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß diphtheriekranke Kinder und Gesunde kein Antitoxin im Liquor haben. Durch intramuskuläre oder intravenöse Heilseruminjektion gelingt es in der Regel nicht, Antitoxin in den Liquorraum zu bringen. Wenn auch die Möglichkeit besteht,

daß — allerdings nach mehreren Tagen — geringe Mengen Antitoxin in die Lumbalflüssigkeit übertreten, so ist dies therapeutisch auf jeden Fall ohne Bedeutung, da nach *Friedmann* neurotropes Toxin wahrscheinlich sehr rasch wirksam wird. Um diphtherotoxischen Schädigungen im Zentralnervensystem zu begegnen, müßte eine intralumbale Serumtherapie frühzeitigst, wenn möglich schon in den ersten Krankheits-

Tabelle 3. Antitoxinbestimmungen im Liquor und intra-

Name des Kranken	Alter in Jahren	Seruminjektion vor der Lumbalpunktion			1. Lumbalpunktion					
		Krankheitstag	intravenös	intramuskulär	Krankheitstag	Druck	Zellen	Albumin	Zucker	AE/ccm im Liquor
		Diphtherieheilserum + P.-Rek.-Serum				mm Hg			mg-%	
M. S.	7	6	10 000 10 ccm	10 000 10 ccm	7	18	15 Weiße 1020 Rote	Opal.	85	$< 1/200$
R. F.	3				3	18	7	Normal	124	$1/200$
E. B.	9	4—6	25 ccm	60 000	7	18	—	Normal	116	$< 1/100$
H. Sp.	4	5		2 000	5	—	–		39	$< 1/200$
I. Z.	6				5	15	10	Normal	94	$1/200$
K. H.	10	2		3 000	2	25	7,5	Normal	65	$< 1/200$
E. B.	7	5		10 000	6	20	15	Normal	88	$< 1/200$
M. M.	11	3		4 000	4	25	3,7	Normal	98	$< 1/200$
G. H.	6				2	—	12	Opal.	62	$< 1/200$
Cl. R.	9	2	20 000 20 ccm	10 000 25 ccm	5	25	—	Opal.	99	$1/200$
E. K.	4	1		3 000	2	30	2,5	Opal.	54	$< 1/200$
K. G.	10	2		2 000	6	25	5	Opal.	80	$1/200$
E. N.	3				3	30	18	Normal		$< 1/200$

stunden einsetzen — eine Forderung, die sich in praxi wohl nur selten verwirklichen läßt.

IV. Versuche mit Diphtherie-Rekonvaleszentenserum.

Hentschel hat 1930 mitgeteilt, daß an der Münchener Kinderklinik versucht wurde, an Stelle des *Behring*-Serums, oder mit diesem kombiniert bei Behandlung von Diphtherie Rekonvaleszentenserum anzuwenden. Ausgehend von einer Beobachtung *Pfaundlers*, der in einem Falle von schwerer Diphtherie eine günstige Wendung im Krankheitsablauf durch Injektion von Diphtherie-Rekonvaleszentenblut erzielen konnte,

wurde bei mehreren hypertoxischen Diphtherien Rekonvaleszentenserum gegeben. Dieses Verfahren erschien gerechtfertigt, nachdem im Berichtsjahr hier wie anderwärts selbst höchste Heilserumdosen in ihrer therapeutischen Wirkung vielfach enttäuschten.

Das von *Hentschel* verwendete Rekonvaleszentenserum stammte jeweils von Kindern, die in der Klinik Diphtherie durchgemacht hatten.

lumbale Serumtherapie bei hypertoxischen Diphtherien.

AE ccm im Serum	Seruminjektion nach der 1. Lumbalpunktion: Krankheitstag	intralumbal	intravenös	intramuskulär	2. Lumbalpunktion: Krankheitstag	Tage nach der 1. Lumbalpunktion	AE/ccm im Liquor	AE im Serum	Ausgang
	Diphtherieheilserum + P.-Rek.-Serum								
	7			20 000					†
		10 ccm		20 ccm					
$^1/_{200}$	3	10 000	10 000	10 000	4	1	1,5		†
					14	7	$> ^1/_{10}$		†
$> ^1/_{10}$	5—6			30 000					Geheilt nach
		10 ccm		22 ccm					3 Monaten
	2—3		10 000	10 000	7	5	$> ^1/_{50}$-$^1/_{10}$		†
		10 ccm	10 —	10 —					
									†
$^1/_2$ - 1	4—5		10 000	30 000					Geheilt nach
		10 ccm	10 —	30 —					8 Wochen
$< ^1/_{100}$	2		10 000	30 000	3	1	$^1/_{100}$		†
		10 ccm	10 —	30 —					
–	5								Geheilt nach
		10 ccm		30 —					10 Wochen
$< ^1/_5$	2		10 000	20 000	4	2	$^1/_{200}$		Geheilt nach
		10 ccm	10 —	30 —					6 Wochen
	6		20 000	18 000	7	1	$^1/_{12}$		†
		10 ccm	20 —	20 —					
$< ^1/_{100}$	3		10 000	20 000					†
		10 ccm	10 —	30 —					

Sämtliche dieser Spender waren mit Heilserum behandelt worden, die Blutabnahme erfolgte 8—10 Tage nach der Entfieberung, demnach in der Regel in der 2.—3. Krankheitswoche. In jedem Falle wurde in dem Rekonvaleszentenserum der Antitoxintiter mittels der *Römer*-Methode geprüft. Die Werte lagen zwischen 1—2 A.E./ccm. Die gesamte Schutzkörpermenge, die dem Kranken mit diesem Rekonvaleszentenserum injiziert wurde, nämlich in 20—30 ccm Serum 20, höchstens 60 A.E. insgesamt, ist eine sehr geringe, im Vergleich zu den Antitoxinmengen, die man selbst bei leichter Diphtherie mit dem *Behring*-Serum zu geben pflegt. Dabei ist folgendes wichtig:

Bei der Verwendung von Rekonvaleszentenserum überhaupt (beispielsweise zur Masernprophylaxe, bei Scharlach und bei Poliomyelitis) kann angenommen werden, daß die Wirksamkeit solcher Sera auf einem freilich mengenmäßig nicht nachweisbaren Gehalt an aktiv gebildeten Schutzstoffen beruhen muß. Die Antitoxine, welche in dem von uns benützten Rekonvaleszentenserum enthalten sind, haben eine andere Herkunft: Wir wissen aus unseren früher mitgeteilten Untersuchungen über den Verlauf der Antitoxinkurve nach Heilseruminjektion, daß das in der 2.—3. Woche nach dieser gefundene Antitoxin noch ein Rest des passiv zugeführten Heilserumantitoxins ist. Freilich besteht die Möglichkeit, daß in diesem auch bereits aktive Gegengifte enthalten sind, wahrscheinlich jedoch in kleinsten Mengen. Es wurde demnach bei den Versuchen *Hentschels nicht ein Rekonvaleszentenserum* in dem geläufigen Sinne angewandt, *sondern Menschenserum mit artfremdem Antitoxin.*

Die Versuche *Hentschels*, mit diesem „*Pseudo-Rekonvaleszentenserum*" ergeben zunächst, daß selbst bei Diphtherie mit leichten toxischen Zeichen (hohes Fieber, Albuminurie, Drüsenschwellung) unter Umständen geringste Antitoxinmengen einen Heileffekt haben können. Die unseren Diphtherickranken eingespritzten Antitoxinquantitäten waren, wie bereits oben erwähnt, sehr geringe, trotzdem heilte die Diphtherie ab. Bei leichten und leichtesten Diphtherien ist ein solches Ergebnis nach den Beobachtungen von *Hamburger* und insbesondere von *Siegl* bei serumunbehandelten Diphtherien nicht gerade überraschend. Daß jedoch auch bei schweren Erkrankungen therapeutische Wirkungen erzielt wurden, erscheint bemerkenswert.

Bei 7 Kindern, deren Diphtherie mit Pseudo-Rekonvaleszentenserum behandelt wurde, konnten mehrfach *Antitoxinauswertungen* vorgenommen werden; über deren Ergebnis unterrichtet Tabelle 4. Ob der Anstieg des Antitoxinbestandes (Nr. 2 und 3) auf aktiv gebildete Schutzstoffe

Tabelle 4. Antitoxinbestimmungen bei diphtheriekranken Kindern, die mit Pseudo-Rekonvaleszentenserum behandelt wurden.

Nr.	Name des Kindes	Alter in Jahren	Menge des injizierten Ps.-R.-S. insgesamt A.E.	Menge des injizierten Ps.-R.-S. pro ccm Pat.-Serum A.E.	Krankheitstag an dem das Serum injiziert wurde	I. Antitoxinbestimmung Ergebnis A.E.	I. Antitoxinbestimmung Tag nach Seruminjektion	II. Antitoxinbestimmung Ergebnis A.E.	II. Antitoxinbestimmung Tag nach Seruminjektion	III. Antitoxinbestimmung Ergebnis A.E.	III. Antitoxinbestimmung Tag nach Seruminjektion
1	E. H.	7	78	$>1/20$	2	$<1/10$	6				
2	L. G.	$10\frac{1}{2}$	80	$1/20$	2	$>1/10$	6	$1/10$	16		
3	F. H.	$6\frac{1}{2}$	30	$>1/50$	2	$<1/10$	5	$<1/10$	15		
4	F. M.	$6\frac{3}{4}$	18	$1/50$	3	$<1/20$	11	$<1/20$	34		
5	Ch. H.	$7\frac{1}{2}$	53	$<1/20$	3	$<1/10$	8				
6	A. W.	$9\frac{1}{2}$	?	?	5			$<1/5$	22	$<1/10$	52
7	H.Sch.	11	57	$<1/20$	3	$<1/10$	7	$<1/20$	19		

zu beziehen ist, kann als wahrscheinlich, jedoch bei der geringen Steigerung des Titers nicht mit Sicherheit behauptet werden. Ein Kind (Nr. 6) machte vom 15.—17. Krankheitstage eine typische Serumkrankheit durch, mit ausgedehntem Exanthem und Fieber. Diesen Vorgang sehen wir als weiteren zwingenden Beweis dafür an, daß das in unserem Pseudo-Rekonvaleszentenserum vorhandene Antitoxin artfremd war, denn bei einem an homologes Eiweiß fixierten Antikörper ist keine Serumreaktion zu erwarten. Fälle von Serumkrankheit nach Injektion von arteigenem Serum sind unbekannt.

Wie *Hentschel* weiterhin mitteilt, wurde zunächst bei 2 Kindern, deren Beläge an Ausdehnung zunahmen, nach 3 Tagen *Behring*-Serum nachgespritzt. Diese *kombinierte Methode* (Pseudo-Rekonvaleszentenserum und Heilserum vom Pferde) kam später bei weiteren 18 Fällen in Anwendung. Die Erfolge waren bei leichten Erkrankungen (Diphtherie Ia), bei mittelschweren (Diphtherie Ib) befriedigende, „ein Umschwung der Diphtherieerkrankung zur günstigen Seite beanspruchte die gleiche Zeitdauer, wie bei den mit Pferdeserum allein hoch injizierten Kindern". Bei den kombiniert behandelten Kranken waren die Pferdeserummengen durchwegs erheblich reduziert:

Leichte Diphtherie (Ia).

Durchschnittswerte
bei kombiniert Gespritzten = 2500 A.E. *Behring*-Serum,
bei nur mit *Behring*-Serum Gespritzten = 8900 A.E. *Behring*-Serum.

Mittelschwere Diphtherie (Ib).

Durchschnittswerte
bei kombiniert Gespritzten = 12500 A.E. *Behring*-Serum,
bei nur mit *Behring*-Serum Gespritzten = 19500 A.E. *Behring*-Serum.

Bei den kombiniert gespritzten Kranken der Gruppe Ia und Ib fehlten mit einer Ausnahme postdiphtherische Lähmungen. Diese traten verhältnismäßig spät, erst in der 7. Woche auf. Bei hypertoxischen Diphtherien waren die Ergebnisse mit der kombinierten Methode wenig befriedigend; *Hentschel* hebt hervor, daß bei einem Kinde postdiphtherische Lähmungen ebenfalls erst in der 7. Woche in Erscheinung traten.

Die *Antitoxinkurve* zeigt *bei den kombiniert gespritzten Diphtherien* gleichen Verlauf, als bei den nur mit *Behring*-Serum behandelten: Durchschnittliche Anstiege bis auf 2 A.E. in den ersten Wochen post injectionem, langsames Absinken auf 1 A.E. in den folgenden 8 Tagen, weiterer Antitoxinverlust bis auf Werte von $^1/_5$—$^1/_{20}$ in der 3. und 4. Woche. In der Rekonvaleszenz war bei den human Gespritzten und bei den kombiniert Behandelten der Antitoxinwert stets $> {}^1/_{20}$ A.E.

Hentschels Versuche haben immerhin gezeigt, daß mit einem humanen Rekonvaleszentenserum, das verhältnismäßig geringe Mengen artfremden Antitoxins enthält, therapeutische Wirkungen bei leichten und mittel-

schweren Diphtherien zu erzielen sind. Die Frage liegt nahe, ob genannter Erfolg dem artfremden Antitoxin allein zukommt, oder dem Zusammentreffen dieses mit dem arteigenen Serum. Aus der Nachprüfung der Versuche *Bingels* über therapeutische Wirkung des sog. Pferde-Leerserums bei Diphtherie wissen wir, daß wohl diesem ein unspezifischer Heileffekt eigen ist, während die spezifische Wirkung den geringen Antitoxinmengen zukommt, die im handelsüblichen blanden Pferdeserum enthalten sind *(Bormann* und *Scheuerer, Groer, Kraus* und Mitarbeiter, *Lorenz, Roux)*. Beispielsweise führt *Hottinger* seine günstigen Behandlungserfolge mit wiederholten Injektionen kleiner Serummengen bei hypertoxischer Diphtherie teilweise auf die unspezifische Serumwirkung zurück. Vollkommen antitoxinfreies Rinder- und Pferdeserum hat nach den Untersuchungen von *Lorenz* keinerlei entgiftende Wirkung auf Diphtherietoxin im menschlichen Organismus.

Es liegt nahe, *auch dem arteigenen Leerserum,* ebenso wie dem artfremden gewisse *unspezifische Wirkungen* zuzuschreiben. Die therapeutischen Resultate der von *Hentschel* angewandten Behandlung mit Pseudo-Rekonvaleszentenserum hätten demnach ihre Ursache in dem Zusammentreffen geringer antitoxischer und zwar artfremder Fähigkeiten mit dem unspezifischen Effekt arteigenen Serums. Ob daneben auch aktiv gebildetes Antitoxin eine Rolle spielt, entzieht sich unserer Kenntnis, die Wahrscheinlichkeit solcher Mitwirkung, wenn auch in geringsten Mengen, scheint immerhin zu bestehen. Die Untersuchungen mit dem Pseudo-Rekonvaleszentenserum bestätigen die Ergebnisse der schon zitierten Nachprüfungen nach der Wirkung des sog. Pferde-Leerserums. Bei leichten und mittelschweren Fällen genügt bisweilen wenig Antitoxin, unterstützt von der unspezifischen Serumwirkung; bei schweren und schwersten Diphtherien sind große Mengen *Behring*-Serum unerläßlich. Um ein sicheres Urteil über die Anwendungsmöglichkeit des menschlichen Rekonvaleszentenserums bei der Diphtherie zu gewinnen, müßten die Versuche *Hentschels* wiederholt werden, und zwar mit wirklichem Rekonvaleszentenserum (Entnahme von Serum entweder bei unbehandelten Diphtheriefällen, oder in der 4. Woche nach Heilseruminjektion, wenn artfremdes Antitoxin ausgeschieden ist). Kontrolluntersuchungen mit blandem antitoxinfreiem Menschenserum hätten Aufschluß über die fragliche unspezifische Serumwirkung zu geben. Bei dieser Sachlage gewinnt der von *Pfaundler* behandelte Fall theoretisch und praktisch erhöhte Bedeutung: Das an schwerer Diphtherie erkrankte Kind erhielt reines Rekonvaleszentenblut, und zwar von der Mutter, die 2 Wochen vorher Diphtherie durchgemacht hatte und nicht mit Serum behandelt wurde. In diesem Falle ist wohl anzunehmen, daß der augenscheinliche therapeutische Effekt, der bereits deutlich nach 24 Stunden zu verzeichnen war und auch anhielt, auf das Vorhandensein von aktiv gebildeten Schutzstoffen zurückzuführen ist.

Die Ansicht, daß arteigenes Antitoxin vielleicht deswegen erhöhte Wirkung zeigt, weil es stabiler ist und langsamer ausgeschieden wird als artfremdes, scheint nach einem Versuch *Behrings* (zusammen mit *Matthes)* nicht richtig zu sein:

Einem 8 Wochen alten Säugling von 4 kg Körpergewicht wurden 350 A.E. menschliches Diphtherie-Rekonvaleszentenserum injiziert, „um zum ersten Male etwas darüber zu erfahren, wie ein menschliches Individuum sich verhält, wenn es mit antitoxischem Menschenserum statt mit Pferdeserum immunisiert wird". Nach unserer Berechnung träfen auf 1 ccm Serum des Säuglings etwa 2 A.E. Diphtherie-Rekonvaleszentenserum. — Nach $1^1/_2$ Tagen fanden sich $^1/_5$ A.E./ccm, nach 4 Tagen nur $^1/_{20}$ A.E./ccm. Dieser Antitoxingehalt blieb 14 Tage lang erhalten; nach weiteren 30 Tagen war jedoch ein Abfall auf $^1/_{30}$ A.E./ccm eingetreten.

Aus dieser Beobachtung ist auffallenderweise und entgegen aller Erwartung zu entnehmen, daß arteigenes passiv zugeführtes Antitoxin ebenso rasch ausgeschieden wird als artfremdes. Neuerdings werden an der Münchener Kinderklinik bei Diphtheria gravissima Heilversuche mit großen Transfusionen von Blut Erwachsener gemacht, die nachweislich oder vermutlich namhaften Antitoxingehalt im Serum aufweisen.

Schlußsätze.

1. Die Antitoxinkurve bei serumbehandelter Diphtherie ist das Produkt mehrerer, teilweise entgegenwirkender Kräfte; neben der Applikationsart wird der Kurvenverlauf in entscheidender Weise beeinflußt von dem Bestreben des Organismus, das an artfremdes Eiweiß gebundene Antitoxin via Blut und Gewebe auszuscheiden. Manches scheint dafür zu sprechen, daß die Toxin-Antitoxinbindung, also der eigentliche Heilungsvorgang nicht nur im Blut, sondern sogar größtenteils im Gewebe vor sich geht.

2. Varianten der Antitoxinkurve zeigen Serumkranke (beschleunigte Ausscheidung) und wiederholt injizierte Fälle (vorübergehender Stillstand mit mehreren Tagen hindurch konstantem hohen Antitoxintiter).

3. Die Mehrzahl der serumbehandelten Diphtherien hat nach klinischer Heilung einen über der *Behring*-Schwelle gelegenen Antitoxinbestand. Dieser ist, wenn 4 Wochen post injectionem gefunden, der Ausdruck einer durch die Erkrankung in Gang gebrachten Selbst-Feiung. Eine Drosselung dieses Vorganges durch frühzeitige Seruminjektion erfolgt nach unseren Beobachtungen nicht.

4. Für die Entstehung postdiphtherischer Früh- und Spätlähmungen kommen Besonderheiten der Immunitätslage kaum in Frage. Das Nichtauftreten von Paresen scheint davon abzuhängen, daß überhaupt und daß frühzeitig Serum gegeben wird.

5. Die therapeutische Beeinflussung zentral-bedingter Schäden bei hypertoxischen Diphtherien (es konnte unter anderem häufig eine Meningitis serosa nachgewiesen werden) mit der üblichen Serumbehandlung scheitert daran, daß nach unseren Untersuchungen das

Antitoxin die Blut-Liquorschranke überhaupt nicht, oder erst verhältnismäßig spät, d. h. frühestens nach mehreren Tagen überschreitet.

Auch die intralumbale Serumanwendung befriedigte in ihrem Heileffekt kaum.

6. Die von *Hentschel* mit menschlichem Diphtherie-Rekonvaleszentenserum bei Behandlung leichter und mittelschwerer Erkrankungen in mehreren Fällen erzielten Erfolge sind wohl im wesentlichen auf Anwesenheit kleiner Mengen von artfremdem Antitoxin zurückzuführen. Als unterstützend kommt bei dieser Therapie überdies die unspezifische Wirkung des arteigenen Serums in Frage.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. *Schmidt*-Marburg verpflichtet, der sämtliche Antitoxinauswertungen (etwa 200) in den übersandten Patientenseren nach der Methode *Römer* vornahm.

Literaturverzeichnis.

Behring: Ges. Abh. Bonn (1915). — *Bennhold:* Klin. Wschr. **12**, Nr 47 (1933). — *Beyer:* Dtsch. med. Wschr. **38**, Nr 50 (1912). — *Bingel:* Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, H. 4 (1918). — *Degkwitz:* Arch. Kinderheilk. **94**, 220 (1931). — *Dehne* u. *Hamburger:* Wien. klin. Wschr. **20**, Nr 27 (1907). — *Feer:* Münch. med. Wschr. **1919**, 343. — *Friedberger:* Diphtherieepidemien der letzten Jahre usw. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1931. — *Friedemann:* Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1929**. — *Freud:* Z. exper. Med. **42** (1924). — *Glenny* u. *Hopkins:* J. of Hyg. **21**, Nr. 2 (1922). — *v. Groer:* Z. Kinderheilk. **25** (1920). — *Hahn:* Dtsch. med. Wschr. **1912**, Nr 38. — *Hamburger* u. *Haidvogel:* Arch. f. Hyg. **89**, 100 (1926). — *Hentschel:* Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1930**. — *Hottinger* u. *Töpfer:* Z. Kinderheilk. **54**, 505 (1933). — *Husler:* Münch. med. Wschr. **78**, 1247 (1931). — *John* u. *Kassowitz:* Klin. Wschr. **1**, 1146 (1922). — *Kassowitz:* Z. exper. Med. **41** (1924). — *Kassowitz* u. *Schick:* Klin. Wschr. **1**, 225 (1922). — *Kleinschmidt:* Jb. Kinderheilk. **78** (1913); **81** (1915). — Beitr. Klin. Inf.krkh. **3** (1914). — *Kraus* u. *Baecher:* Z. Immunforsch. Orig. **31** (1921). — *Levin:* Z. Immunforsch. Orig. **1** (1908). — *Madsen:* Med. Klin. **22**, Nr 29 (1924). - *Matthes:* Zit. nach *Friedemann.* — *Morgenroth* u. *Levi:* Z. Hyg. **70**, H. 1 (1911). — *Neufeld:* Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1929**. — *Opitz:* Dtsch. med. Wschr. **41**, Nr 31 (1915). — *v. Pfaundler:* Zit. nach *Hentschel.* — *Rosling:* Z. Immunforsch. **60**, 269 (1929). — *Schmidt, H.:* Neue dtsch. Klin. II. Erg.bd., 104 (1934). — *Siegl:* Arch. f. Hyg. **106**, H. 1/2 (1931). — *Slauck:* Münch. med. Wschr. **79**, Nr 18 (1932). — *Stern:* Schweiz. Arch. Neur. 8, 125 (1921); **13**, 604 (1923). *Szirmai:* Jb. Kinderheilk. **130** (1930). — *Weichsel:* Jb. Kinderheilk. **84** (1932). — *Wolff:* Münch. med. Wschr. **80**, 1813 (1933). — *Zoelch:* Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden **1929**, 390. — Z. Kinderheilk. **55**, H. 5 (1933).

Kleinkinder-Heilstätte Gaissach Post Bad Tölz, Oberbayern.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Lemberg [Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer*].)

Tuberkulosestudien.

I. Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie.

Von

Prof. **Fr. v. Gröer.**

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. April 1934.)

Einleitung.

27 Jahre nach der Entdeckung und Formulierung des Allergiebegriffes durch *v. Pirquet* ist *Allergie* zum Hauptthema der Verhandlungen des III. internationalen Kongresses der Kinderheilkunde gewählt worden [1]. Aus den Ausführungen der Hauptreferenten und der Diskussionsredner ging es jedoch mit Deutlichkeit hervor, daß die Deutung und die Definition dieses so bedeutungsvollen und fruchtbar gewesenen Begriffes heute mehr als je einer Einigung und daher einer Revision bedürfen. Das *Schlagwort „Allergie"* ist zwar zum Gemeingut eines jeden, auch am wenigsten biologisch geschulten Arztes geworden, über seinen Inhalt jedoch, herrschen auch unter namhaften Kennern dieses Gebietes derartig divergente Vorstellungen, daß es ohne eine nähere Umschreibung unmöglich ist festzustellen, was von den einzelnen Autoren unter *Allergie* verstanden wird.

Es ist daher unumgänglich, einmal wieder zu definieren, was *Allergie* klinisch und biologisch zu bedeuten hat, zumal wir heutzutage ohne uns dieses Begriffes auf Schritt und Tritt zu bedienen, nicht auskommen können. Dies kann nur durch eine erschöpfende Diskussion bewerkstelligt werden. Vor allem aber muß in dieser Frage eine ganz besondere Beachtung den Anschauungen geschenkt werden, welche augenblicklich über das Wesen der Allergie von der *Schule* des dahingegangenen großen Schöpfers des Begriffes vertreten werden. Die *Pirquet-Schule* ist in diesem Begriff aufgewachsen, sie hatte vielfach die Gelegenheit, ihre Vorstellungen über das Wesen der Allergie im Geiste des Meisters zu modifizieren und zu vervollständigen, ohne im Sinne der ursprünglichen Fassung des Begriffes auf Abwege zu geraten. Daß *Pirquet* selbst seine ursprüngliche Definition der Allergie erweitert und vervollständigt hat, beweist doch seine, bereits nach seinem Tode veröffentlichte *„Allergie des Lebensalters"*.

Eine präzise Umschreibung des Allergiebegriffes ist um so dringender notwendig, als sie heute, ganz ähnlich wie vor 27 Jahren, eine Fülle von Anregungen in sich birgt, die ebenso befruchtend und ebenso fortschrittbringend auf die Entwicklung der klinischen Medizin und der Biologie einwirken können.

A. Die Definition, Deutung und Analyse des Allergiebegriffes.

Allergie ist ein biologischer Prozeß, welcher darauf beruht, daß das Verhalten des lebenden Organismus der Wirkung eines bestimmten Reizes, oder einer bestimmten Reizgruppe gegenüber, eine quantitative und qualitative Änderung erfährt, eine Änderung, die entweder durch den Vergleich mit dem Verhalten des identischen Organismus demselben Reiz gegenüber *vor dem Eintreten dieses Prozesses* feststellbar ist, oder aber, aus dem Vergleich des Verhaltens des allergischen Organismus einem bestimmten

[1] London, 20.—22. Juli 1933.

Reiz gegenüber mit dem analogen Verhalten der Mehrzahl sonst gleich beschaffener Organismen gleicher Art demselben Reiz gegenüber erschlossen werden kann.

1. Aus dieser absichtlich ganz allgemein gehaltenen Definition geht einmal eine Feststellung hervor, auf die nicht genug Gewicht gelegt werden kann und die trotzdem von vielen Autoren verkannt wird: *Allergie ist ein dynamischer Begriff.* Allergie bedeutet keineswegs einen *Zustand* des Organismus. *Allergie umfaßt* vielmehr *ein biologisches Geschehen,* welches durch die Auswirkung der Wechselbeziehungen zwischen dem gereizten Organismus und dem Reiz bestimmt wird.

Spricht man daher kurzweg von Allergie, so sei damit ein im Ablauf begriffener Prozeß gemeint, welcher wohl rasch oder langsam sich abrollen kann, zeitlang sogar scheinbar stationär bleibt, stets jedoch *dynamisch* aufzufassen ist. Wollen wir hingegen von einer Momentphase der Allergie reden, von einem Zustand, in den der Organismus durch seine allergische Umstimmung versetzt worden ist, so ist das ausdrücklich zu betonen.

2. Da den Inhalt der Allergie die Wechselbeziehungen zwischen dem gereizten Organismus und dem Reiz bilden, so ist das Verständnis der Allergie von der möglichst genauen Analyse des Mechanismus dieser Wechselwirkungen abhängig.

Hier herrscht eine noch viel schwieriger zu lösende Verwirrung. Leider hat das Wort „Allergie" selbst dazu beigetragen. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren sieht das Wesen der Allergie, wie das auch der Terminus besagt, in der veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus, also *lediglich* in seiner von der Norm abweichenden Beantwortung der Reizwirkung. Das ist grundfalsch.

Nicht der Reiz selbst als solcher ruft die reaktive Beantwortung hervor, sondern die von ihm gesetzte Störung oder gar Schädigung des Gleichgewichtes, in dem sich die lebende Substanz befindet. Ein Reiz, welcher nicht imstande ist jenes Gleichgewicht zu stören, *reizt nicht* und ruft auch keine Reaktion hervor. Die Reizbarkeit der lebenden Substanz ist aber auch cet. par. und bei gleicher Reizqualität und Reizstärke beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Über den Mechanismus dieser Erscheinung können wir nur Vermutungen aussprechen. Wahrscheinlich ist er in den physikalisch-chemischen Zustandsänderungen der lebenden Substanz zu suchen, welche eine mehr oder minder ausgesprochene Affinität zum Reiz bedingen. Die Veränderlichkeit der Reizbarkeit der lebenden Substanz spielt aber in der Pathogenese eine ebenso ungeheuer wichtige, wie wenig erforschte und der Erforschung auch unendlich schwer zugängliche Rolle. Wir nennen sie „*Empfindlichkeit*" des Gesamtorganismus („allgemeine Empfindlichkeit") des Gewebes („Gewebsempfindlichkeit") oder der Zelle („Zellempfindlichkeit") dem Reiz gegenüber und wollen sie im folgenden stets mit dem Buchstaben „S" *(Susceptibilitas)* bezeichnen. Ist nun durch die Reizwirkung, dank

einer gewissen Reizempfindlichkeit der lebenden Substanz, eine Gleichgewichtsstörung bzw. eine Schädigung eingetreten — dann erst kommt es zu *aktiven Leistungen* von seiten des gereizten Organismus, die wir als Reaktion bezeichnen. Die Fähigkeit, eine Gleichgewichtsstörung bzw. Schädigung mit der *Reaktionsarbeit* gewisser Intensität und Stärke zu beantworten, nennen wir *Reaktionsfähigkeit* oder *Reaktivität* (im folgenden als „R" bezeichnet).

Die Empfindlichkeit oder das quantitative Vermögen, gereizt zu werden, ist, konstante Reizstärke vorausgesetzt, für die Größe und Intensität der Störung verantwortlich und dadurch *mitbestimmend* für die Größe und Intensität der auf die Reizung folgenden reaktiven Arbeit. *Aber die Beziehungen zwischen S und R sind keinesfalls einfach.* Auch wenn gleiche Reize in gleicher Reizdosis auf zwei verschiedene Individuen gleicher Empfindlichkeit einwirken, müssen die darauffolgenden Reaktionen noch keinesfalls gleich sein. Die Reaktionsfähigkeit der lebenden Substanz ist eben eine komplexe und dynamische Eigenschaft, die für sich ebenfalls großen *und von der Empfindlichkeit nur relativ abhängigen* quantitativen und qualitativen Schwankungen unterworfen ist.

Ich habe immer wieder die Erfahrung machen müssen, daß diese Dinge der Mentalität eines bereits der Routine des medizinischen Denkens verfallenen Mediziners außerordentlich schwer zugänglich sind. Es sei mir daher gestattet, den oben formulierten Gedankengang, welcher eine scharfe Unterscheidung zwischen S und R einführt, noch einmal an einem einfachen, banalen Beispiel zu erläutern. Alle Menschen reagieren auf eine Beleidigung. Aber nicht alle werden durch eine bestimmte Beleidigung auf gleiche Weise affiziert und nicht alle beantworten sie in gleicher Weise. Eine und dieselbe Beleidigung wird von dem einen leicht hingenommen, von einem anderen hingegen sehr schwer empfunden. Die Menschen sind eben verschieden *empfindlich.* Sogar ein und dasselbe Individuum ändert seine diesbezügliche Empfindlichkeit. Man sagt, es sei mehr oder weniger *reizbar.* Dies hängt von seinem Allgemeinzustand, seinem vegetativen Nervensystem, dem Zustand seines Herzens und dergleichen mehr ab. Wie aber ein Beleidigter auf eine Beleidigung reagieren wird, hängt nicht nur von seiner Reizbarkeit und der Größe und Bedeutung der Beleidigung ab, sondern *auch* von seinem *Temperament* und von seiner *Kraft.* Diese beiden Faktoren: die Reaktionsbereitschaft und die Reaktionskraft bestimmen seine *Reaktionsfähigkeit.*

Wenn wir das Gesagte auf unsere Analyse der allergischen Umstimmung übertragen, so wird es klar, daß wir das Wesen der Allergie nicht einseitig in der veränderten oder sich verändernden *Reaktivität* erblicken dürfen, sondern, daß wir *in gleichem Maße* unsere Aufmerksamkeit auch der sich verändernden *Empfindlichkeit* des allergischen Organismus zuwenden müssen. Wenn ein Allergen zum ersten Male mit einem noch nicht sensibilisierten Organismus in Berührung kommt, ist seine Affinität zur lebenden Substanz derartig gering, daß die Reizung noch keine für die Auslösung einer klinisch sichtbaren Reaktion genügende Störung herbeiführen kann. Erst durch diesen ersten Kontakt mit dem Allergen wird der Organismus, um den üblichen und auch sehr richtigen Ausdruck zu gebrauchen, *sensibilisiert:* Durch den Vorgang der Allergie wird einmal die Empfindlichkeit des Organismus dem Allergen gegenüber gesteigert,

daneben aber wird auch seine *Reaktionsfähigkeit* quantitativ und qualitativ verändert.

Es erhellt daraus die ganz einfache Folgerung, daß Allergie durch **zwei** *Faktoren bestimmt wird: S und R.* Sie verändern sich fortwährend, stehen aber — um das nochmals zu wiederholen — in keinem einfachen, etwa reziproken Verhältnis zueinander.

Das Studium der Abhängigkeit der beiden Faktoren S und R voneinander bildet nun den Kernpunkt der Allergieforschung. Hierbei ist stets ein Gesetz von geradezu entscheidender Bedeutung zu berücksichtigen, welches auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten bisher kaum Beachtung fand, welches wir aber der Physiologie verdanken. Das ist das allgemeingültige biologische Grundgesetz von der Beeinflussung der Reizempfindlichkeit (S) durch die Reaktionsarbeit (R): *Jeder Reaktionsvorgang ändert die Empfindlichkeit der reagierenden Zelle oder des reagierenden Gewebes der Reizwirkung gegenüber.* Diese Änderung ist zweiphasisch: *Der Weg zur Empfindlichkeitsherabsetzung führt durch Empfindlichkeitssteigerung.* Selbstverständlich kann die explosiv einsetzende oder mühsam fortschreitende Reaktionsarbeit an jedem der Empfindlichkeitseffekte abgebrochen oder lahmgelegt werden, läuft sie aber (was unter natürlichen Verhältnissen meist asymptotisch erfolgt) zu theoretischem Ende ab, dann bringt sie das Gewebe bis zum vollkommenen *Verlust* der Reizempfindlichkeit, den ich als „Gleichgültigkeit" *(Adiaphorie)* bezeichne. Der von mir zuerst in die Lehre von den Infektionskrankheiten eingeführte Begriff der *Adiaphorie* [1] unterscheidet sich dadurch von dem landläufig (und auch von mir) akzeptierten Begriff der Immunität, daß es sich hierbei *nicht* um die Erwerbung besonderer Eigenschaften handelt, die die Reizwirkung durch Vernichtung oder Neutralisierung des Reizes ausschalten, sondern um einen aktiv erworbenen Verlust der Fähigkeit, durch den Reiz geschädigt, id est gereizt zu werden. Einen Spezialfall von Adiaphorie, um nur ein Beispiel herauszugreifen, bildet die sog. Antianaphylaxie. Bekanntlich — und nebenbei bemerkt — unterscheiden wir eine komplette und graduelle, eine dauernde und vorübergehende, eine spezifische und unspezifische, eine lokale und allgemeine *Adiaphorie.*

Beide Faktoren S und R stellen selbstverständlich *komplexe Faktorengruppen dar.*

Während wir über diejenigen Erscheinungen, welche den großen Begriff der Reaktionsfähigkeit zusammensetzen, viel besser orientiert sind, bleibt uns der Mechanismus und der Aufbau der Empfindlichkeit noch so gut wie gänzlich verschlossen. Die Effekte der Reaktionsfähigkeit sind eben unmittelbarer klinischer Wahrnehmung zugänglich, wogegen wir fast nie in die Lage kommmen, das Phänomen der Empfindlichkeit für sich, ohne Mitbeteiligung der Reaktionserscheinungen, zur Darstellung zu bringen.

[1] *Gröer, Fr. v.:* Allgemeine Hygiogenese der Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **26** (1922). — Hanna Lecture. Cleveland (Ohio) 1931.

Es ist hier nicht der Ort, die Analyse der großen Komplexe der Empfindlichkeit und der Reaktionsfähigkeit, soweit sie nach unseren heutigen Kenntnissen möglich ist, durchzuführen. Es sei aber ausdrücklich hervorgehoben, daß in den folgenden Ausführungen stets sowohl S als R als Gesamtkomplexe betrachtet werden. So verstehen wir unter R nicht nur die Fähigkeit, spezifische Reize mit Entzündungserscheinungen zu beantworten, sondern ebenso die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, das vegetative Nervensystem und den Stoffwechsel umzustimmen u. dgl. m., soweit diese Erscheinungen als Reaktionserscheinungen zu deuten sind.

3. Um diese Skizze unserer Anschauungen über das Wesen der Allergie zu vervollständigen, ist schließlich noch eine Tatsache besonders hervorzuheben, da sie ebenfalls allzu häufig von den Autoren außer acht gelassen wird. Die dynamische Veränderung der Faktoren S und R erfolgt nicht nur in der *Zeit*, sondern wenn es sich um die Allergie des Gesamtorganismus handelt, auch vom Organ zu Organ und von Gewebe zu Gewebe. Es gibt nämlich eine *Topographie* der *Allergie*, deren Kenntnis für die Deutung des allergischen Geschehens sowohl für die Prognostik als Therapie der allergischen Krankheiten eminent wichtig ist und die nicht außer acht gelassen werden kann. Ich erinnere nur an den Antagonismus zwischen der Allergie der Haut und Allergie der Lunge (Asthma-Ekzemkomplex, sekundäre und tertiäre Tuberkulose u. dgl. m.).

Fassen wir das bisher Gesagte zusammen, so müssen wir zur Überzeugung gelangen, daß eine gedankentechnisch korrekte Darstellung der Allergie nur als Funktion zweier Faktoren S und R möglich ist und daß daher die Wandlungen, die der allergische Organismus durchzumachen hat, jeweils durch zwei Parameter — den aktuellen Wert für S und den zeitlich dazugehörenden Wert für R — charakterisierbar sind. Daraus ergibt sich das topologische *Ordinatensystem der Allergie* mit R als Abszisse und S als Ordinate. Der Gang der Allergie wird in diesem System als eine Kurve dargestellt (*„Allergiebahn“*).

Da wir bisher noch nie in der Lage waren, S bzw. R messend verfolgen zu können, so hat diese Konstruktion vorderhand lediglich den Charakter eines gedanklichen Schemas. Um seinen Wert kennenzulernen, müssen wir erst seine Anwendbarkeit in einem konkreten Falle von Allergie auf die Probe stellen, um zu sehen, inwieweit wir mit seiner Hilfe einen Fortschritt unserer Erkenntnisse erlangen können. Hierzu eignet sich vor allen andern die am besten erforschte allergische Krankheit, die *Tuberkulose*.

B. Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie.

Bevor wir an die Darstellung der Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie herantreten, müssen wir uns von den vielen Unklarheiten befreien, welche trotz der großen Fortschritte der letzten Jahrzehnte noch immer auf dem Gebiete der theoretischen Auslegung des pathomorphologischen und pathologischen Geschehens im Verlaufe dieser Krankheit vorherrschen. Sie sind, ganz ähnlich wie wir das bei der Deutung des Allergiebegriffes gesehen haben, zum großen Teil auf eine

dialektische Begriffsverwirrung zurückzuführen. Die Begriffe, welche auf Grund der an akuten Infektionskrankheiten gesammelten Erfahrungen gebildet wurden und zur Prägung bestimmter, inhaltsschwerer Ausdrücke geführt haben, ließen sich nicht ohne Inhaltsänderung und umschreibende Modifikationen auf die Verhältnisse bei der Tuberkulose übertragen. Diese Änderungen und Modifikationen, welche inhaltlich an den alten, fest eingebürgerten Ausdrücken vorgenommen werden, sind jedoch konventionell-subjektiver Natur, und so kommt es, daß verschiedene Autoren grundverschiedene Dinge mit denselben Worten bezeichnen. Auf diese Weise entstehen sogar prinzipielle Begriffskontroversen, die natürlich das tatsächliche Bild verschleiern und künstlich unverständlich machen. Um nur ein Beispiel einer solchen Begriffsverwirrung herauszugreifen, sei auf das so heiß umstrittene Problem der Tuberkuloseimmunität hingewiesen. Wenn ich *Bessau* darin vollkommen beipflichte, das es bei der Tuberkulose überhaupt keine Immunität gäbe, so meine ich damit, daß diejenigen Schutz- und Abwehrvorrichtungen, welche im Verlaufe der Tuberkulose klinisch beobachtet werden, prinzipiell von denjenigen Vorgängen verschieden seien, die im Verlaufe vieler akuter Infektionskrankheiten eine analoge Rolle spielen, und die zuerst zur Bildung des Begriffes „*Immunität*" geführt haben. Dieselbe Erkenntnis hat *Uhlenhut* dazugebracht, von einer „*Infektionsimmunität* zu sprechen, während *Redeker* und *Simon* lieber den Ausdruck „*relative Immunität*" gebrauchen und *Petruschky* gar das Wort „*Immunität*" durch „*Resistenz*" ersetzt hat und von einer „*Durchseuchungsresistenz*" redet.

Ich glaube daher, daß es für die Erlangung einer Einigung auf diesem Gebiete vorteilhaft wird, bei der Darstellung alles dessen, was über das pathologische Geschehen im Verlaufe von Tuberkulose unserem heutigen Wissen entspricht, den Balast des landläufigen immunwissenschaftlichen Denkens beiseite zu lassen und das ganze Problem, sowohl was den Mechanismus der Krankheitsentstehung *(Pathogenese)* als den Mechanismus der Wiedererlangung der Gesundheit *(Gesundung)* betrifft *(Hygiogenese)*, von physiologischen Gesichtspunkten aus zu betrachten.

Ist es nun möglich den pathobiologischen Prozeß der Tuberkulose in Abhängigkeit von S und R darzustellen?

Bereits *Ranke*, dem das Verdient gebührt, das Grundgesetz von der unlösbaren Gebundenheit allergischen und pathomorphologischen Geschehens bei der Tuberkulose aufgestellt und unerschütterlich begründet zu haben, war gezwungen, zwischen *zwei* allergischen Reaktionstendenzen: der vorherrschenden *Giftempfindlichkeit* und der vorherrschenden *Giftfestigkeit* (false Immunität) zu unterscheiden. Diese Zweiteilung des allergischen Geschehens ist jedoch bei der Entwicklung der *Ranke*schen Stadienlehre unter dem Einfluß pathomorphologischer Gruppenbildung verwischt worden. Sie bildet jedoch den Kernpunkt für das Verständnis der biologischen Vorgänge bei der Tuberkulose. Die dynamische Entwicklung der pathomorphologischen Vorgänge, die wir seit *Ranke* an die Entwicklung der Allergie gekoppelt wissen, schwankt und wandert, wie das besonders deutlich *Redeker* ausgedrückt hat, zwischen zwei Polen der allergischen Auswirkungsmöglichkeiten: der „*Empfindlichkeitsallergie*" mit perifokal-entzündlicher Reaktion und Verkäsung auf einer Seite, und der „*Immunitätsallergie*" mit indurativ-cirrhotischer Umwandlung auf der anderen. Hierbei ist wohl mit *Redeker*, *Hübschmann* u. a. gegenüber *Aschoff* daran festzuhalten, daß die produktive Tuberkuloseform der exsudativen nicht gegenübergestellt, sondern nachgeordnet gedacht werden soll. Die Entwicklung des produktiven Herdes geht stets über ein toxisch-exsudatives Beginnstadium, das freilich auch sehr kurz sein kann *(Hübschmann)*.

Bereits dieser kurze Hinweis auf die heute vorherrschenden Anschauungen über das Wesen des biologischen Geschehens bei der Tuberkulose zeigt zur genüge, daß die „zwei Reaktionstendenzen der Allergie" nicht zu umgehen sind. Ihre Bedeutung kommt aber viel deutlicher

zum Ausdruck, wenn man sie deutlich sondert, präzis definiert und als zwei Faktoren S und R quantitativ betrachtet.

Wir wollen uns nun die funktionelle Entwicklung der Tuberkuloseinfektion in unserem topologischen Allergieschema vorstellen. Hierzu wählen wir ein Ordinatensystem mit R als Abszisse und S als Ordinate. Das heißt, wir denken uns auf der Abszisse die wachsenden Werte der Reaktivität, auf der Ordinate hingegen die wachsenden Werte der Empfindlichkeit dem Tuberkelbacillus bzw. seinen Produkten gegenüber eingetragen (vgl. Abb. 1).

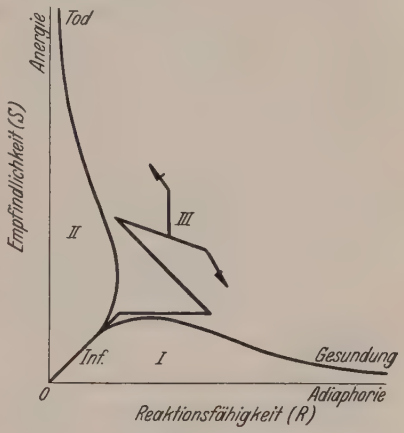


Abb. 1. Das Ordinatensystem der Tuberkulose.

Fangen wir mit der *Erstinfektion* an. Es ist klar, daß zu Beginn der Erstinfektion, wo es praktisch noch keine Allergie gibt, sowohl die Empfindlichkeit des Organismus dem Tuberkelbacillus gegenüber, als seine Fähigkeit, die vom Tuberkelbacillus gesetzte Schädigung mit Reaktionserscheinungen zu beantworten, noch so gering sind, daß sie nahe am Nullpunkt in unserem Schema liegen müssen. Erst mit der Zeit und den zur fortschreitenden Entwicklung gelangenden Wechselbeziehungen zwischen dem Reizkörper (Tuberkelbacillus) und dem Organismus kommt es zur Ausbildung von Allergie, d. h. zum Steigen *sowohl* der Empfindlichkeit des Gewebes der schädigenden Wirkung des Bacillus gegenüber, als der Fähigkeit, diese Schädigung mit Reaktionserscheinungen zu beantworten.

Es ist leicht vorstellbar und entspricht auch den klinischen und experimentellen Tatsachen, daß dieses Steigen der beiden Faktoren zuerst parallel und in gleichem Maße erfolgt: Unser Punkt erhebt sich von der unmittelbaren Nähe des Nullpunktes so gut wie geradlinig und den geraden Winkel des Ordinatensystems nahezu halbierend. Dieser Zustand des vollkommenen Gleichgewichtes zwischen den beiden Faktoren der Allergie kann eine Zeitlang stationär bleiben. Doch die weitere Entwicklung der Dinge kann — schematisch gesprochen — einen dreifachen Weg einschlagen.

1. Von einem gewissen Zeitpunkt an beginnt die Reaktivität des Organismus rascher zu wachsen als die Empfindlichkeit (lokal oder allgemein). Wir erhalten dann eine Kurve, welche zur Abszisse geneigt wird und die eine gewisse Acme der Empfindlichkeitssteigerung aufweist. Wächst die Reaktionsfähigkeit noch unaufhaltsam weiter, so wird diese Acme überwunden und wir bekommen nicht nur ein weiteres, wenn auch verlangsamtes Wachsen der Empfindlichkeit, sondern sogar, im Sinne

unserer zweiten Voraussetzung, ihr allmähliches Absinken. Kann dieser Prozeß, welcher selbstverständlich zu jeder Zeit unterbrochen oder stationär bleiben kann, zu Ende ablaufen, so erreicht unsere Kurve I schließlich den Nullpunkt der Ordinate. In diesem letzteren Falle würde der Organismus trotz maximal gesteigerten Reaktionsfähigkeit nicht mehr befähigt sein, auf Tuberkelbacillen oder ihre Produkte zu reagieren, weil er die Fähigkeit verlieren würde, von ihnen geschädigt, bzw. gereizt zu werden. Dieser theoretische Zustand, den wir als Erlangung vollkommener *Adiaphorie* (dank der intensiven Reaktionsarbeit) bezeichnen würden, entspricht (lokal oder allgemein) der „positiven Anergie" *v. Heyeks*, der „Festigungsanergie" *Muchs*, der „relativen Anergie, „der Immunität" usw. verschiedener Autoren. Er hat aber nach dieser Darstellung keinesfalls etwas mit einer „Anergie" d. h. dem Mangel an Reaktionsfähigkeit zu tun: im Gegenteil, er ist nur bei vollentwickelter und arbeitender, kinetischer Reaktionsfähigkeit denkbar. Daher ist der Ausdruck „Anergie" zur Charakterisierung dieses Zustandes am besten gänzlich zu vermeiden.

Die Kurve I stellt den denkbarst günstigen, der *Adiaphorie* zustrebenden Ablauf der Tuberkulose dar und umfaßt — falls die Reaktionserscheinungen die Schwelle der grobklinischen Sichtbarkeit nicht überschreiten — diejenige überwiegende Mehrzahl der Tuberkuloseangesteckten, die ihre Tuberkulose ohne Krankheitserscheinungen zum Abschluß bringen.

Ein Gegenstück zur Kurve I bildet die Kurve II. Sie stellt den Ablauf derjenigen Entwicklung des allergischen Geschehens, welcher durch das Überwiegen der Empfindlichkeitssteigerung gekennzeichnet ist. Wird durch ungünstige äußere bzw. innere Verhältnisse, oder vor allem durch Reinfektionen, die Reaktionsfähigkeit lahmgelegt oder aufgebracht, dann wächst die Empfindlichkeit schneller als die Reaktionsfähigkeit und es kommt, im Falle des Fortschreitens dieser Diskrepanz und nach Überwindung einer Acme der Reaktivität zum rapiden Absinken dieser letzteren, infolge der wachsenden Schädigung des Organismus. Schließlich nähert sich die Kurve dem Nullpunkt der Abszisse der Reaktivität, die Empfindlichkeit, d. h. die Fähigkeit durch Tuberkelbacillen geschädigt zu werden, ist maximal gesteigert, gleichzetig aber ist dem Organismus die Möglichkeit, diese Schädigung mit Abwehrvorrichtungen zu beantworten, genommen worden: er reagiert nicht mehr, es kommt zur wahren, absoluten *Anergie* — und in solchem Falle auch zum Tode.

Zwischen diesen beiden Polen des allergischen Geschehens, um den Ausdruck von *Redeker* zu gebrauchen, die die Kurven I und II darstellen, oszilliert nun das klinische und biologische Verhalten einer klinisch wahrnehmbaren und nicht unmittelbar zum Tode führenden tuberkulösen Erkrankung. Ihre Entwicklung erfolgt nicht kontinuierlich, sondern bekanntlich in Schüben, welche der Kurve III ein zickzackartiges Aussehen verleihen. Auf Intervalle erhöhter Reaktionsarbeit folgen — unter dem Einfluß einer Schar von Faktoren — mehr oder weniger akut ein-

setzende Perioden der erhöhten Giftempfindlichkeit, die zuerst noch recht stürmische entzündliche Reaktionen in herdumgebendem Gewebe veranlassen. Das endgültige Schicksal des Schubes hängt von der Schnelligkeit ab, mit welcher die reaktive Arbeit das weitere Steigen der Giftempfindlichkeit zum Stehen bringt. Das Schicksal des Kranken wird dann dadurch bestimmt, ob die Kurve schließlich eine Verlaufstendenz der Abszisse zu, oder aber zur Ordinate hin aufweisen wird. Dies bezieht sich sowohl auf die lokalen als auch auf die allgemeinen Verhältnisse.

Der heuristische Wert dieses Schemas liegt vor allem in der dynamisch-analytischen Darstellungsweise des biologischen Geschehens bei der tuberkulösen Infektion, ein Gesichtspunkt, welcher für das Verständnis dieser Krankheit nicht hoch genug einzuschätzen ist. Es paßt sich restlos jeder klinischen Form der Tuberkulose an, weist auf wertvolle Richtungslinien für die Prognose und Therapie hin, ergibt aber auch eine wertvolle und logische Basis für eine rationelle und den Bedürfnissen der Klinik entsprechende Einteilung der diversen Tuberkuloseformen.

Wenn wir diese letztere Möglichkeit ins Auge fassen, so ergeben sich aus unserem Schema zwanglos folgende Einteilungsmöglichkeiten:

A. Die Periode der Latenz, Inkubation und Ausbildung der Allergie (unmittelbar auf die Infektion folgend).

B. Die allergisch ausgebildete Tuberkulose.

I. Die latende Tuberkulose ohne klinische Manifestationen. a) Allergisch labil: Periode der ansteigenden Giftempfindlichkeit bei überwiegender Reaktivität. b) Allergisch stabil: Periode der absinkenden Giftempfindlichkeit auf dem Wege zur relativen, bzw. absoluten Heilung.

II. Die maligne *Frühgeneralisation (Hübschmann)* der Tuberkulose (Hämatogen disseminierte), miliare (Tuberkulose, die sich unmittelbar an den Primärkomplex anschließt): a) Im Stadium der der rapid wachsenden Giftempfindlichkeit nachschwankenden Reaktivität. b) Im Stadium der bis zum Tode führenden Anergie.

III. Die Schubweise zur Entwicklung gelangende chronische Tuberkuloseerkrankung. a) Allergisch labil. Dem Ansteigen der Giftempfindlichkeit folgt knapp auf den Fersen das Ansteigen der Reaktionsarbeit. Periode der Generalisierung, sekundäres Stadium. Die Gefahr einer miliaren Spätgeneralisierung noch immer recht groß. b) Fortschreitende Stabilisierung der Allergie im Geleise des Weges zur Adiaphorie. Topographische und quantitative Differenzierung der adiaphorischen Resistenz. Zurückgehen der humoralen Metastasen. Ausbildung der tertiären isolierten Organherde. Die Auswirkung der durch plötzliches Ansteigen der Giftempfindlichkeit auftretenden Schübe immer mehr von lokalem Charakter. Miliare Generalisierung immer seltener.

Wenn wir nun von den allgemeinen Gesichtspunkten auf spezielle übergehen, so ist es mit Hilfe unseres Ordinatensystems ebenfalls ein leichtes, die einzelnen pathomorphologischen Formen der tuberkulösen Organprozesse zu charakterisieren und einzuteilen.

Wenn wir uns nunmehr der Frage zuwenden, welche Vorteile unser Schema für die Prognostik der Tuberkulose bietet, so ist es auf den ersten Blick klar, daß die *Prognose* in jedem einzelnen Falle der tuberkulösen Infektion letzten Endes von drei Faktoren abhängig sein muß. 1. Von der absoluten Größe der geleisteten Reaktionsarbeit, gemessen an der Länge der Abszisse. 2. Von dem Verhältnis zwischen der Höhe der Giftempfindlichkeit und der dazu gehörenden Reaktivität. 3. Von der Richtung, in welcher die Entwicklung des Prozesses erfolgt, der weiteren Steigerung der Giftempfindlichkeit oder der Reaktivität zu.

1. Für die quantitative Messung der Reaktivität und besonders der Größe des während der Infektion abgelaufenen Weges zur adiaphorischen Resistenz fehlt es uns gänzlich noch an leistungsfähigen Methoden. Gewisse, nur sehr grobe Anhaltspunkte können darüber nur aus der Betrachtung des Alters der Patienten sowie des Alters der Infektion gezogen werden.

2. Besser steht es mit der Bestimmung des jeweiligen Verhältnisses zwischen der Giftempfindlichkeit und der Reaktivität, obgleich uns hier bisher nur indirekte Methoden zu Verfügung standen. Es sind das neben der Einschätzung des klinischen Befundes und des Röntgenbefundes die Untersuchung des Blutbildes, der Senkungsgeschwindigkeit, die *Skibiński*-sche Reaktion und die Bestimmung der Pigmentbildungsbereitschaft.

3. Daher stehen uns zur direkten Bestimmung der Richtung des tuberkulösen Prozesses bisher keine Mittel zur Verfügung. Und doch — und das geht aus unserem Schema mit besonderer Deutlichkeit hervor — kann uns eine einzige Punktbestimmung der momentanen Lage der Allergie nichts über die Prognose aussagen. Es kommt hier besonders auf die dynamische Entwicklung des Prozesses an und hierzu sind fortlaufende Bestimmungen der einzelnen Punkte, die uns erst die Richtungslinien ergeben können, erforderlich. Die Frage, ob unter gegebenen Verhältnissen die Entwicklungsrichtung der Allergie diesen oder jenen Weg einschlagen wird, hängt naturgemäß in erster Linie auch von den Reserven der Reaktivität, d. h. von der potentiellen Reaktivität und der Reaktionsbereitschaft ab. Die Vorstellung über diese Größen kann jedoch zur Zeit nur auf dem Wege der klinischen Erfahrung und der richtigen Einschätzung sämtlicher Faktoren des Allgemeinbefindens und des klinischen Befundes gewonnen werden.

Diese drei Punkte ergeben nun die brennendsten Probleme der modernen Tuberkuloseforschung. Gelänge es eine Methode ausfindig zu machen, welche es erlauben würde, zu jeder Zeit und in jedem Falle der Tuberkulose die Werte S und R zu bestimmen, so könnten sie der Lösung nahe gebracht werden. Dadurch würde natürlich sowohl die pathogenetische als die hygiogenetische Prognostik der Tuberkulose in neue Wege geleitet werden können.

Aber auch für die *Therapie* würde unser Schema dadurch eine ganz besondere Bedeutung erlangen. Das Schema zeigt uns, daß eine rationelle

Tuberkulosebehandlung eigentlich nur *zwei* Prinzipien verfolgen kann. Erstens müssen unsere therapeutischen Bemühungen den allgemeinen Zustand und damit die Reserven der Reaktivität im Auge behalten und den Verlauf der Tuberkulose so chronisch als nur möglich zu gestalten suchen. Die Zeit arbeitet hier offenbar für die Heilung. Zweitens aber — und das ist ein Gesichtspunkt, welcher bisher wohl nicht mit genügender Klarheit betont und definiert wurde — kommt es bei der kausalen Therapie der Tuberkulose in erster Linie darauf an, die *Reaktionsarbeit mit Vermeidung gleichzeitiger Steigerung der Giftempfindlichkeit anzuregen und zu beschleunigen.* Die Tuberkulinbehandlung wäre also hier die Methode der Wahl, wenn sie nicht die Eigenschaft hätte, nicht nur die Reaktivität, sondern auch die Giftempfindlichkeit anzuregen. Das erklärt uns die widersprechenden Resultate der Tuberkulinbehandlung. Das Tuberkulin, und wohl auch die unspezifischen ergotropen Eingriffe, sind bei der Tuberkulose in jetziger Form nur in kleinen Dosen anwendbar, und nur in Fällen, welche sich auf dem Wege zur Stabilisierung der Allergie befinden. Einen neueren Weg bilden die Versuche, das Tuberkulin derart chemisch zu verändern, daß es seine Giftigkeit in hohem Maße verliere, ohne dabei die Fähigkeit einzubüßen, die Reaktivität anzuregen. Solche Versuche sind seit Jahren im Gange und sie würden, wie die Tuberkulosebehandlung überhaupt, durch die Möglichkeit, den Gang und den Grad der durch die Therapie erzielten Umstimmung zu verfolgen, wesentlich gefördert.

Wir haben uns daher im Anschluß an unsere Vorstellungen über das Wesen der Allergie und das pathobiologische Geschehen bei der Tuberkulose die gewagte Aufgabe gestellt, eine Methode zu finden, welche uns erlauben würde, die beiden Faktoren S und R messend zu bestimmen. Über die diesbezüglichen Versuche, die von mir gemeinschaftlich mit meinem Schüler *A. v. Chwalibogowski* und unter Mitwirkung des bekannten Mathematikers Prof. *Hugo Steinhaus* durchgeführt worden sind, sollen die folgenden Mitteilungen berichten.

Zusammenfassung.

1. Allergie ist ein dynamischer Begriff und wird durch zwei veränderliche Faktoren S (Empfindlichkeit) und R (Reaktivität) bestimmt, die in keiner einfachen Beziehung zueinander stehen, die sich aber gegenseitig beeinflussen. Der allergische Prozeß kann daher in einem Ordinatensystem als Funktion der Faktoren S und R dargestellt werden.

2. Es wird ein topologisches Schema der Tuberkulose in diesem „*Ordinatensystem der Allergie*“ vorgeschlagen, welches sämtliche Möglichkeiten der dynamischen Entwicklung der Tuberkulose graphisch zur Darstellung bringt.

Lemberg (Polen), Univ.-Kinderklinik, Glowinskiego 5.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Lemberg. — Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer*.)

Tuberkulosestudien.

II. Über die Abhängigkeit der Ausdehnung intracutaner Tuberkulinreaktionen von der Tuberkulinkonzentration und die dynamische Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter: Die homodyname und heterodyname Allergielage.

Von

Prof. Fr. v. Gröer und Dr. A. v. Chwalibogowski.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. April 1934.)

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden Untersuchungen bildete eine theoretisch-spekulative Überlegung, welche sich zwanglos aus den in der vorangehenden Mitteilung entwickelten Anschauungen über den Mechanismus des pathobiologischen Geschehens bei Tuberkulose ergab.

Wir wissen, daß Tuberkulinapplikation in tuberkulinallergischem Organismus allgemeine und auch lokale Reaktionserscheinungen hervorruft. Die Intensität dieser Erscheinungen soll nach unseren, vorhin entwickelten Anschauungen von zwei Faktorengruppen S und R abhängig sein. S bedeutet die Empfindlichkeit des allergischen Gewebes dem Tuberkulin gegenüber. Ist sie niedrig, dann wird das applizierte Tuberkulin nur eine geringe Schädigung des Gewebes verursachen bzw. es wird notwendig sein, höhere Dosen von Tuberkulin anzuwenden, um eine gewisse Schädigung herbeizuführen, als im Falle einer höheren Tuberkulinempfindlichkeit. R hingegen bedeutet die Reaktionsfähigkeit und bestimmt sowohl die Bereitschaft wie die Kraft, mit welchen die von Tuberkulin gesetzte Schädigung vom Organismus beantwortet wird.

Um diese Verhältnisse einer experimentellen Prüfung zu unterwerfen, müßte man bei konstantem R den Faktor S willkürlich variieren und auch umgekehrt: Bei konstantem S den Faktor R experimentell verändern können. Dies ist bisher ein Ding der Unmöglichkeit. Wir mußten daher unsere Überlegung so umformen, damit sie tatsächlich konstruierbaren Versuchsbedingungen zugänglich werde.

Das was wir experimentell leicht variieren können, ist die *Reizstärke*, d. h. in unserem Falle die *Konzentration* des anzuwendenden Tuberkulins. Es war daher zuerst die Frage aufzuwerfen, ob bei konstant bleibenden S und R und diese Voraussetzung *ist bei einem* Individuum während einer *bestimmten*, nicht allzulangen *Zeit*, gegeben — aus dem Verhältnis der Reaktionsintensität zur Reizgröße Aufschlüsse über das Verhältnis von S zu R zu gewinnen sind. A priori konnten wir bei dieser Versuchsanordnung erwarten, daß mit der Erhöhung der Reizdosis die Reaktionen

größer, mit der Erniedrigung dagegen kleiner werden. Eine nähere gedankliche Analyse dieser Betrachtung ergibt jedoch noch weitere Detailmöglichkeiten. Trifft nämlich unsere Grundthese zu, so kann bei unserer Versuchsanordnung in Abhängigkeit von dem Verhältnis R/S *dreierlei* eintreten: 1. Eine gewisse, konstante *Proportionalität* zwischen der Reizdosis und der Reaktionsintensität wird nur dann realisierbar sein, wenn sich S und R ungefähr die Waage halten, denn 2. sollten wir mit einem Individuum zu tun haben, welches im Vergleich zu R durch ein übermäßig hohes S ausgezeichnet ist, so müßte diese Proportionalität gestört werden. Die hohe Tuberkulinempfindlichkeit würde dann nämlich eine auf den ersten Blick paradox anmutende Erscheinung zur Folge haben müssen, die darin bestehen würde, daß sehr kleine Tuberkulindosen unter Umständen fast eben so große Erscheinungen auslösen würden wie höhere Dosen. 3. Umgekehrt bei einem mit relativ niedrigem S ausgestattetem Individuum: Hier würden die Reaktionserscheinungen den geringgradigen Schädigungen bei niedrigen Tuberkulinkonzentrationen angepaßt sein und viel weniger intensiv auftreten, wogegen mit hohen Tuberkulindosen erzielte Schädigungen sehr intensive Erscheinungen auslösen würden.

Die auf diese Weise formulierte Fragestellung war nun sehr gut einer experimentellen Prüfung zugänglich, und diese Prüfung bildete den ersten Teil unseres Versuchsplanes.

I. Die Abhängigkeit der Ausdehnung intracutaner Tuberkulinreaktionen von der Tuberkulinkonzentration.

Methodik.

Um die Effekte der Tuberkulinapplikation in verschiedenen Konzentrationen zu studieren, benutzen wir die einfache, ungefährliche intracutane Methode, die den großen Vorteil einer exakten Tuberkulindosierung besitzt.

Die Technik einer wissenschaftlich exakten Intracutaninjektion darf als bekannt vorausgesetzt werden [1]. Als Versuchsobjekte kamen tuberkulinallergische Kinder verschiedenen Alters (s. das Protokoll III. Mitt.) in verschiedenen Stadien und Zuständen der Infektion bzw. Erkrankung in Betracht. In der ersten Versuchsreihe wurde einer Anzahl solcher Kinder eine Stufenleiter verschieden konzentrierter Alt-Tuberkulinlösungen in physiologischer Kochsalzlösung intracutan in die symmetrischen Stellen der Rückenhaut *gleichzeitig* injiziert und das Resultat in Gestalt der nun auftretenden Hautreaktionen beobachtet und registriert. Das Injektionsvolumen betrug stets 0,1 ccm, die Ausmaße der Injektionsquaddeln variierten zwischen 0,9—1,1 cm im Durchmesser. Einige Male sind die Injektionen zur Kontrolle der Technik doppelt ausgeführt worden.

Die Registrierung der Reaktionen erfolgte auf dem Wege der Messung zweier senkrecht zueinander stehenden Durchmesser der Reaktionen mit Hilfe eines gläsernen Millimeterstabes. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis die Reaktion ihre *Acme* überschritt, was gewöhnlich 36 Stunden nach der Injektion der Fall ist. Zur

[1] *v. Gröer:* Die Dermoreaktionen, *Abderhaldens* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.

Berechnung der definitiven *Ausdehnung* der Reaktion, die als Kriterium der Reaktionsintensität benutzt wurde, wurden die maximalen Ausmaße der Reaktionsdurchmesser während der Acme verwandt („*maximaler Durchmesser*" der Tabellen). Aus den beiden Durchmessern in Millimetern wurde dann das arithmetrische Mittel gezogen, und diese Zahl als der definitive Ausdruck für die Ausdehnung der Reaktion benutzt („D"). Die so gewonnenen Daten wurden einer mathematischen und graphischen Bearbeitung unterzogen.

Versuchsergebnisse.

Unseren Erwartungen gemäß stießen wir sehr bald auf drei deutlich charakterisierbare und verschiedene Kategorien von Abhängigkeit zwischen der Tuberkulinkonzentration (C) und dem Reaktionsdurchmesser (D).

1. Kategorie. Deutliche Proportionalität zwischen dem Reaktionsdurchmesser und der Tuberkulinkonzentration.

Bei einer Reihe von Kindern fiel uns sofort eine unverkennbare Proportionalität zwischen den Durchmessern der intracutanen Reaktionen und den zu ihrer Anstellung verwandten Tuberkulinkonzentrationen auf. Das nähere Studium dieser Abhängigkeit ergab eine präzis charakterisierbare Gesetzmäßigkeit, welche am besten aus der beispielsweise zusammengestellten Tabelle 1 und der dazugehörenden graphischen Darstellung der Abb. 1 zu ersehen ist. Alle näheren Angaben über die hier angeführten Kinder sind dem Protokollauszug (folgende Mitteilung) zu entnehmen.

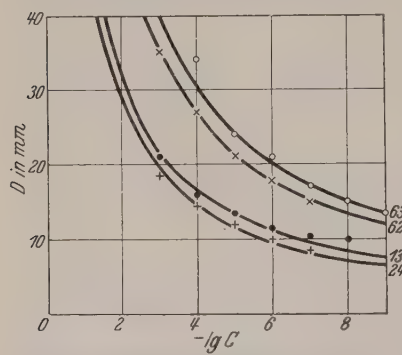


Abb. 1. Graphische Darstellung der Tabelle 1.

Tabelle 1. Ergebnisse der intracutanen Injektionen der Tuberkulinlösungen verschiedener Konzentrationen (Volumen konst. 0,1 ccm) in die Rückenhaut der Fälle 63, 62, 13 und 24.

C Tuberkulinkonzentration	D Maximaler Durchmesser der Reaktionen in mm (Mittel):								Produkt: D (-log C)			
	Fall: 63		Fall: 62		Fall: 13		Fall: 24		Fall: 63 ber. 121,3	Fall: 62 ber. 106,5	Fall: 13 ber. 66,4	Fall: 24 ber. 58,6
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.				
10^{-3}	—	**40,0**	35	**35,5**	21	**21,1**	18,5	**19,5**	—	105	63	55,5
10^{-4}	34	**30,4**	27	**26,6**	16	**16,6**	14,5	**14,6**	136	108	64	58
10^{-5}	24	**24,2**	21	**21,3**	13,5	**13,2**	12	**11,7**	120	105	67,5	60
10^{-6}	21	**20,2**	18	**17,7**	11,5	**11**	10	**9,5**	126	108	69	60
10^{-7}	17	**17,4**	15	**15,2**	10,5	**9,5**	8,5	**8,3**	119	105	73,5	59,5
10^{-8}	15	**15,1**	—	**13,3**	10	**8,5**	—	**7,3**	120	—	80	—
10^{-9}	13,5	**13,4**	—	**11,8**	—	**7,3**	—	**6,5**	121,5	—	—	—

Diese Gesetzmäßigkeit beruht darauf, daß bei gewissen *tuberkulinallergischen Kindern die Durchmesser der intracutanen Tuberkulinreaktionen sich proportional dem negativen Logarithmus der angewandten Tuberkulinkonzentration verändern*, so daß das Produkt: Reaktionsdurchmesser mal negativer Logarithmus der Tuberkulinkonzentration [D(-logC)] bei einem Individuum dieser Gruppe *konstant* bleibt und daher eine für dieses Individuum für die Zeit des Versuches charakteristische Größe bildet.

Dementsprechend bildet der Verlauf einer jeden solchen Versuchsreihe, in ein Ordinatensystem mit dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration als Abszisse und dem Durchmesser der Reaktionen in Millimeter als Ordinate eingezeichnet eine *Hyperbel* [1].

Wir haben nun diese Hyperbeln berechnet und die so gewonnenen Daten mit den gefundenen verglichen (Tabelle 1, fette Zahlen). Die Berechnung erfolgte durch die Ermittlung eines arithmetischen Mittels aus den gefundenen Produkten D(-logC). Dieses Mittel durch die negativen Logarithmen dividiert ergibt die theoretischen Durchmesser. Man sieht, daß die Übereinstimmung zwischen dem Experiment und der Theorie eine geradezu verblüffend gute ist, und daß die unvermeidlichen Abweichungen fast ausschließlich innerhalb der Ablesungsfehler liegen. Einige geringe, jedoch die Fehlergrenzen der Methode übersteigende Abweichungen können wir nur im Falle 63 in der Gegend der stärkeren Konzentrationen und im Falle 13 in der Gegend der schwächsten Konzentrationen feststellen.

Diese Erscheinung hat eine bestimmte tiefere Ursache. Wir haben nämlich die hier angeführten Fälle aus Demonstrationsrücksichten so gewählt, daß wir 2 Fälle höherer Tuberkulinempfindlichkeit 2 Fälle geringerer Tuberkulinempfindlichkeit gegenübergestellt haben. Der Fall 63 ist durch eine sehr hohe Tuberkulinempfindlichkeit ausgezeichnet. Bei diesem Falle rief 0,1 cm einer Tuberkulinlösung 1 : 10000 eine Reaktion von 34 mm Durchmesser hervor. Er zeigt eine Abweichung von der theoretischen Hyperbel gerade bei dieser Konzentration. Umgekehrt der Fall 13. Hier handelte es sich um ein Kind, welches bei derselben Tuberkulinkonzentration 1 : 10000 nur eine Reaktion von 16 mm Durchmesser hervorbringen konnte. Daher sahen wir hier bei den extremen Tuberkulinverdünnungen (1 : 10000000 und besonders bei 1 : 100000000) abermals Abweichungen von dem hyperbolischen Verlauf. Ähnlich beim Fall 24. Am besten stimmt der Fall mittlerer Tuberkulinempfindlichkeit (62), welcher bei einer Tuberkulinkonzentration 1:10000 eine Reaktion von 27 mm Durchmesser hervorbringt.

Es folgt daraus, daß das Gesetz der Proportionalität zwischen dem Durchmesser intracutaner Tuberkulinreaktionen und dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration am genauesten *in Fällen mittlerer Tuberkulinempfindlichkeit* zur Geltung kommt, oder aber am

[1] Diese Art der Darstellung jeder einzelnen Bestimmung des aktuellen Verhältnisses von Durchmesser zur Tuberkulinkonzentration bezeichnen wir als die Darstellung in der *Individualebene*, die so erhaltenen Kurven als die Kurven der *individuellen aktuellen Allergielage* (s. weitere Mitteilungen).

deutlichsten bei den *mittleren Tuberkulinkonzentrationen* beobachtet werden kann. Diese Tatsache entspricht unseren theoretischen Voraussetzungen, nach welchen eine genaue Proportionalität zwischen den Reaktionsausmaßen und der Reizgröße nur in Fällen einer Gleichgewichtsstellung von S und R zu erwarten ist (S = R, s. Einleitung S. 391).

Praktisch erhellt aus dieser Beobachtung die *Regel, daß man bei derartigen Untersuchungen die extremen — sowohl die sehr starken als die sehr schwachen — Tuberkulinkonzentrationen vermeiden muß* bzw. nur mittelstarke Tuberkulinreaktionen verwenden kann und bei übermäßig empfindlichen Individuen verdünntere, bei übermäßig unterempfindlichen dagegen konzentriertere Tuberkulinlösung anwenden soll. Stark infiltrierte oder gar blasige Reaktionen sind für unsere Zwecke absolut zu meiden.

Die grundsätzliche Tatsache, daß der Durchmesser intracutaner Tuberkulinreaktionen sich proportional dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentrationen verändert, ist an sich nicht überraschend. Dieselbe Abhängigkeit gilt für viele Hautreaktionen. Sie ist zum ersten Male von dem einen von uns *(v. Gröer)* gemeinschaftlich mit *v. Zytyński* [1] für die Morphiumquaddel demonstriert worden.

2. Kategorie. Störung des Proportionalitätsgesetzes: Ansteigen des Produktes D(-logC).

Genau auf die gleiche Weise an einer anderen Reihe tuberkulinallergischer Kinder durchgeführte Untersuchungen über die Abhängigkeit der Reaktionsausmaße von der Tuberkulinkonzentration ergaben ganz andere Resultate. Es zeigte sich, daß es Kinder gibt, bei welchen die Reaktionsdurchmesser *nicht* in dem Maße mit fallenden Tuberkulinkonzentrationen *kleiner* werden, wie das nach den oben geschilderten Erfahrungen zu erwarten ist. Wir stießen sogar auf Individuen, bei welchen solche beträchtliche Differenzen der Reizstärke, wie sie zwischen der Tuberkulinkonzentration 1 : 10000 und 1 : 1000000 vorliegen, noch keine gröberen Unterschiede, nicht nur im Aussehen, sondern auch in der meßbaren Ausdehnung des Durchmessers zur Folge hatten. Diese geradezu paradox anmutende Erscheinung ist dann zum Ausgangspunkt weiterer theoretischer Betrachtungen geworden.

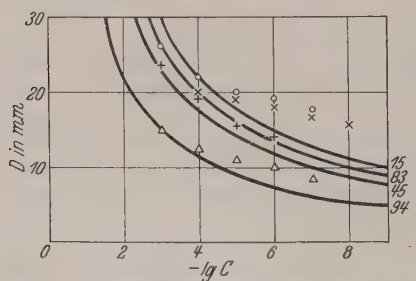


Abb. 2. Graphische Darstellung der Tabelle 2.

Tabelle 2 und ihre graphische Darstellung (Abb. 2) illustrierten diese Verhältnisse.

[1] *Gröer, v.* u. *v. Zytyński:* Z. Kinderheilk. **38** (1924).

Tabelle 2. Ergebnisse der intracutanen Injektionen der Tuberkulinlösungen verschiedener Konzentrationen (Volumen konst. 0,1 ccm) in die Rückenhaut der Fälle: 75, 83, 45 und 94.

C	D								Produkt			
Tuberkulinkonzentration	Maximaler Durchmesser der Reaktionen in mm (Mittel):								D (-log C)			
	Fall: 75		Fall: 83		Fall: 45		Fall: 94		Fall: 75	Fall: 83	Fall: 45	Fall: 94
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	ber. 88	ber. 80	ber. 70	ber. 45
10^{-3}	26	**29,3**	—	**26,6**	23,5	**23,3**	15	**15**	78	—	70,5	45
10^{-4}	22	**22**	20	**20**	19	**17,5**	12,5	**11,25**	88	80	76	50
10^{-5}	20	**17,6**	19	**16**	15,5	**14**	11	**9**	100	95	77,5	55
10^{-6}	19	**14,6**	18	**13,3**	14	**11,6**	10	**7,5**	114	108	84	60
10^{-7}	17,5	**12,5**	16,5	**11,4**	13	**10**	8,5	**6,4**	122,5	115,5	91	59,5
10^{-8}	—	**11**	15,5	**10**	—	**8,7**	—	**5,6**	—	124	—	—
10^{-9}	—	**9,8**	—	**9**	—	**7,7**	—	**5**	—	—	—	—

Wir haben hier aus Demonstrationsrücksichten wiederum Fälle gewählt, die durch verschiedene Grade der Tuberkulinempfindlichkeit ausgezeichnet waren (hohe Tuberkulinempfindlichkeit den Fällen 75 und 83, mittlere beim Fall 45 und geringe beim Fall 94).

Bei den beiden ersten Fällen hat der Abfall der Tuberkulinkonzentration einen sehr geringgradigen Einfluß auf die Reaktionsdurchmesser. So z. B. im Falle 75 hat die 10fache Verdünnung des Tuberkulins nur einmal eine Verkleinerung des Reaktionsdurchmessers um 4 mm zur Folge. Sonst schwankt sie nur zwischen 1 und 2 mm. Ähnlich im Falle 83. Hier übersteigen die Differenzen bei mittleren Tuberkulinkonzentrationen kaum 1 mm. Diese Reaktionen erschienen uns daher bei der oberflächlichen Betrachtung als beinahe gleich groß, unabhängig davon, ob sie mit einer Verdünnung 1 : 10000 oder 100000 angestellt worden waren. Besonders deutlich ist diese eigentümliche Tatsache aus der Abb. 2 zu ersehen. Wir haben hier ganz ähnlich wie in der Abb. 1 für jeden der 4 Fälle die theoretische Hyperbel eingezeichnet, auf der die Durchmesserwerte liegen müßten, sollten sich die Reaktionen proportional dem negativen Logarithmus der Konzentration verändern, wie das in der ersten Kategorie der Fall war. Man sieht, daß die experimentell gewonnenen Durchmesserwerte entschieden zu hoch zu liegen kommen und daher eine Kurve bilden, die von der erwarteten Hyperbel nach oben abweicht. Wir haben auch hier unsere theoretischen Hyperbeln berechnet und mit den so gewonnenen Daten die experimentell gefundenen verglichen. Wir sehen (Tabelle 2), daß die Abweichungen bei weitem die Fehler der Methodik übersteigen. Von einer individuellen Konstanz des Produktes D(-logC) ist keine Rede. Dieses Produkt ist im stetigen Steigen begriffen. *Die Reaktionen fallen* — um es kurz auszudrücken — *zu groß aus, verhältnismäßig werden sie sogar mit den steigenden Tuberkulinverdünnungen immer größer.*

Die Fälle 45 und 94 sind in dieser Beziehung weniger auffallend, was durch ihre geringere absolute Tuberkulinempfindlichkeit bedingt ist.

In diesem scheinbar unerwarteten Ergebnis erblickten wir eine Grundbestätigung unserer theoretischen Voraussetzungen. Es ist klar, daß eine derartige Störung des Proportionalitätsgesetzes nur durch eine Störung des Verhältnisses S/R bedingt werden kann, und zwar zugunsten des Faktors S. Denn die Tatsache, daß eine mit einer verdünnteren Tuberkulinlösung angestellte Reaktion nicht wesentlich kleiner erscheint als eine durch konzentriertere Lösung hervorgerufene, kann wohl kaum anders als durch eine übermäßige Steigerung der Tuberkulinempfindlichkeit im Vergleich zur Reaktivität gedeutet werden. In diesen Fällen ist also anzunehmen, daß S überwiegt (S > R).

3. Kategorie. Störung des Proportionalitätsgesetzes: Abfall des Produktes D(-logC).

Die soeben geschilderten Möglichkeiten erschöpfen jedoch die tatsächlichen Verhältnisse noch nicht. Es gibt Kinder, und diese bilden die dritte Kategorie — bei welchen das grundsätzliche Proportionalitätsgesetz auf die umgekehrte Weise gestört ist. Führt man an solchen Kindern unsere Versuchsanordnung aus, so werden die Reaktionsdurchmesser fortschreitend *kleiner*, als es der Konzentrationsänderung entspricht. Genau so, wie es bei der Kategorie II einen von der Tuberkulinkonzentration id est Reizstärke unabhängigen Faktor im Spiele gab, welcher die Reaktionsausdehnung begünstigte — ist bei der Gruppe III ein Faktor tätig, welcher die Reaktionsausmaße über die Wirkung der Reizgröße im umgekehrten, hemmenden Sinne beeinflußt.

Wir haben 3 Versuche zur Demonstration dieses Sachverhaltes gewählt (Fälle: 6 höhere Tuberkulinempfindlichkeit, 2 mittlere und 3 niedrige Tuberkulinempfindlichkeit) und sie genau so, wie vorhin

Tabelle 3. Ergebnisse der intracutanen Injektionen der Tuberkulinlösungen verschiedener Konzentration (Volumen konst. 0,1 ccm) in die Rückenhaut der Fälle: 6, 2 und 3.

C Tuberkulinkonzentration	D Maximaler Durchmesser der Reaktionen in mm (Mittel):						Produkt D (-log C)		
	Fall: 6		Fall: 2		Fall: 3		Fall: 6 ber. 80	Fall: 2 ber. 60	Fall: 3 ber. 28
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.			
10^{-2}	—	—	—	—	10	**14**	—	—	20
10^{-3}	–	—	20	**20**	9	**9,3**	—	60	27
10^{-4}	20	**20**	13,5	**15**	7	**7**	80	54	28
10^{-5}	14,5	**16**	8,5	**12**	4	**5,6**	72,5	42,5	20
10^{-6}	10	**13,3**	6	**8,5**	2,5	**4**	60	36	15
10^{-7}	7,5	**11,4**	—	**7,5**	f. Ø	**3,5**	35	—	—
10^{-8}	–	**10**	—	**6,9**	—	**3**	—	—	—
10^{-9}	—	**9**	—	—	—	—	—	—	—

tabellarisch (Tabelle 3) und graphisch (Abb. 3) zur Darstellung gebracht.

Man sieht, daß diese Gruppe ein genaues Gegenstück der Kategorie II darstellt. Der Abfall der Tuberkulinkonzentration hat hier viel intensivere Folgen, als dies zu erwarten war. Die Reaktionen sind zu klein und werden verhältnismäßig immer kleiner, was einen stetigen Abfall des Produktes D(-logC) zur Folge hat. Aus der graphischen Darstellung dieser Verhältnisse ist zu ersehen, daß die experimentell gefundenen Durchmesserwerte in umgekehrter Richtung als bei der Kategorie II von der theoretischen Hyperbel abweichen. Und wiederum ist das bei den Fällen 6 und 2 deutlicher ausgeprägt, als bei dem durch eine geringe absolute Tuberkulinempfindlichkeit ausgezeichneten Fall 3.

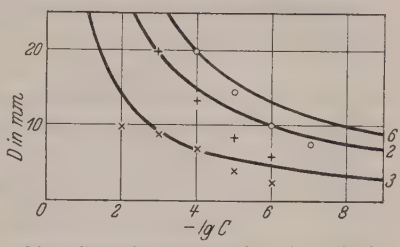


Abb. 3. Graphische Darstellung der Tabelle 3.

Auch diese Kategorie fügt sich sehr gut in unser Schema ein. Auch hier muß das Verhältnis S/R gestört sein, aber offenbar zuungunsten von S. Hier ist also ein Überwiegen des Faktors R vorhanden (R > S).

II. Die dynamische Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter.

Das quantitative Studium der spezifischen Reaktionseffekte in Abhängigkeit von der Reizgröße (in unserem Falle von der Tuberkulinkonzentration) erlaubt uns, den soeben mitgeteilten Tatsachen zufolge eine dynamische Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter durchzuführen. Es hat sich gezeigt, daß eine Tuberkulinreaktion, abgesehen von ihrer Intensität, differente Merkmale besitzen kann, die sie von einer auf den ersten Blick gleichen oder ähnlichen Tuberkulinreaktion bei einem anderen Individuum unterscheiden. Diese Merkmale geben ein Kriterium ab, nach welchem wir die tuberkulinallergischen Kinder zuerst ganz grob in dem von uns in der I. Mitteilung bekanntgegebenen topologischen Ordinatensystem verteilen und dadurch in präzis charakterisierbare Kategorien einteilen können. Die Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter auf Grund des Verhaltens der Reaktionsausmaße zur Tuberkulinkonzentration läßt zunächst *zwei* große Kategorien erkennen: Bei dem einen Teil tuberkulinallergischer Kinder *folgen* die Ausmaße der intracutanen Reaktionen dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration, bei dem anderen dagegen *nicht*.

Diejenigen Kinder, bei welchen sich die Ausdehnung der intracutanen Tuberkulinreaktionen proportional dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration verändert, sind offenbar dadurch ausgezeichnet, daß ihre Allergie durch Parameter bestimmt wird, die sich gegenseitig im Gleichgewicht befinden. Hier ist das Verhältnis R/S offenbar gleich oder

nahezu gleich 1. Wir können diese Art der Allergielage als *homodynam* bezeichnen, da hier die beiden, die Dynamik der Allergie beherrschenden Faktoren oder Kraftgruppen R und S sich ungefähr die Waage halten. Daher kämen diese *homodynam allergischen* Kinder in unserem Ordinatensystem auf der Linie zu liegen, welche den geraden Winkel des Ordinatensystems halbiert und den Ort derjenigen Punkte darstellt, welche gleich weit von der Abszisse und von der Ordinate entfernt sind.

Bei allen übrigen Kindern ist dieses Gleichgewicht gestört. Die Ausmaße der Tuberkulinreaktionen verändern sich hier mit der Änderung der Tuberkulinkonzentration anders, als das das Proportionalitätsgesetz verlangt: sie fallen entweder zu klein oder zu groß aus. Das Verhältnis R/S ist hier entweder größer oder kleiner als 1. Dementsprechend ist die Allergielage dieser Kinder dadurch ausgezeichnet, daß sie als die Resultante von zwei *verschieden großen* Faktoren bzw. Kraftgruppen erscheint und daher zweckmäßig als *heterodynam* zu bezeichnen wäre.

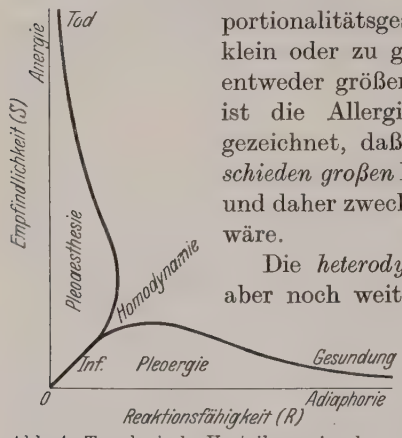


Abb. 4. Topologische Verteilung einzelner Kategorien der Allergielage der tuberkulinallergischen Kinder in der RS-Ebene.

Die *heterodynam allergischen* Kinder lassen sich aber noch weiter differenzieren. Bei dem einen Teil dieser Kinder fallen die Tuberkulinreaktionen verhältnismäßig immer größer aus, als es nach dem Proportionalitätsgesetz verlangt wird. Wir haben angenommen, daß dies nur durch ein Überwiegen des Faktors S ermöglicht wird ($S > R$). Solche Kinder können wir als überwiegend nach der Empfindlichkeitsseite unseres Ordinatensystems verschoben betrachten und daher als *pleoästhetisch* bezeichnen. Der andere Teil der heterodynam allergischen Kinder ist dagegen dadurch ausgezeichnet, daß hier die Ausmaße der Tuberkulinreaktionen mit den fallenden Tuberkulinkonzentrationen immer kleiner ausfallen, als es dem Proportionalitätsgesetz zufolge erwartet wird, und dies ist in Anlehnung an unsere Vorstellungen nur dadurch möglich, daß hier der Faktor R überwiegt ($R > S$). Diese Kinder würden sich in unserem Schema, als übermäßig reaktionsfähig, nach der Reaktivitätsabszisse verschoben gruppieren und wären daher als *pleoergisch* zu bezeichnen.

Dementsprechend läßt sich die Tuberkulinallergie des Kindesalters folgendermaßen differenzieren (vgl. auch die topologische Darstellung in der RS-Ebene der Abb. 4). A. Homodyname Allergie; B. Heterodyname Allergie; 1. pleoästhetisch; 2. pleoergisch.

Es ist klar, daß die heterodynam pleoästhetische Allergielage in extremen Fällen zur *Anergie*, die extreme Steigerung der pleoergischen Allergie dagegen zur *Adiaphorie* führen wird.

Zusammenfassung.

1. Es gelingt mit Hilfe der Anwendung verschieden konzentrierter Tuberkulinlösungen zur simultanen Anstellung intracutaner Tuberkulinreaktionen die Tuberkulinallergie beim Kinde zu differenzieren.

2. Diese Differenzierung beruht darauf, daß die Ausmaße der mit verschieden konzentrierten Tuberkulinlösungen erhaltenen Reaktionen, ausgedrückt durch den mittleren größten Durchmesser der Reaktionen in Millimeter, mit der Konzentrationsänderung des Tuberkulins auf dreierlei Weise variieren:

a) Entweder werden diese Ausmaße mit den fallenden Tuberkulinkonzentrationen in einem bestimmten Maße immer kleiner, und zwar *proportional dem negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration*;

b) oder aber, fallen sie *größer,* als nach diesem Proportionalitätsgesetzt verlangt wird

c) oder schließlich auch *kleiner* aus.

3. Diejenige allergische Konstellation, die der Möglichkeit a entspricht, bezeichnen wir auf Grund theoretischer Überlegungen als *homodyname Allergie,* die beiden Möglichkeiten b und c werden hingegen unter der Bezeichnung *heterodyname Allergie* zusammengefaßt. Die heterodyname Allergie zerfällt ihrerseits in b heterodynam *pleoästhetische,* entsprechend der Möglichkeit b und in c *heterodynam pleoergische* Allergie entsprechend der Möglichkeit c.

Lemberg (Polen), Univ.-Kinderklinik, Glowinskiego 5.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath.*)

Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des wachsenden Organismus.

Von

Oberarzt Privatdozent Dr. **A. Viethen.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Mai 1934.)

Die krankhaft veränderte Schilddrüse (M. Basedow) ist nach klinischer Erfahrung bekanntlich gegen Röntgenstrahlen stark empfindlich. Dies trifft — nach der bisherigen Kenntnis — für das nicht krankhaft veränderte Schilddrüsengewebe offenbar nicht zu. Denn wenn auch in älteren Tieruntersuchungen von *Zimmern* und *Battey* [9], von *Conland* [2] sowie von *Redaelli* [7] (1911) mit sehr großen Strahlendosen Gewebsschädigungen festgestellt wurden, so konnten doch (im deutschen Schrifttum) *Pfeiffer* [5] (1906) an Hunden, *Krause* und *Ziegler* [3] (1907) sowie *Rave* [6] (1911) an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen in eingehenden Untersuchungen selbst bei größeren Strahlendosen keine sichere Beeinflussung des Schilddrüsengewebes erkennen.

Die Unempfindlichkeit des Schilddrüsengewebes ist mit diesen Untersuchungen aber nur für ausgewachsene Tiere bewiesen, denn nur sie wurden bisher geprüft.

Nicht geklärt, aber von besonderem Interesse ist die Frage, ob auch das Schilddrüsengewebe des jungen, in raschem Wachstum befindlichen Tieres gegen Röntgenstrahlen im gleichen Maße unempfindlich ist. Denn sollte dies nicht zutreffen, sondern die Schilddrüse des wachsenden Tieres empfindlicher sein, so müßte mit größter Wahrscheinlichkeit auch beim Neugeborenen, beim Säugling und Kleinkind mit einer größeren Strahlenempfindlichkeit gerechnet werden als beim Erwachsenen. Man müßte dann also zur besonderen Vorsicht bei Bestrahlungen dieser Kinder im Halsbereich (Lymphome, Thymushyperplasie) mahnen.

Die von mir zur Klärung dieser Verhältnisse eingeleiteten Untersuchungen an weißen Ratten sollen im folgenden kurz in ihren wesentlichsten Ergebnissen mitgeteilt werden. Es stellte sich nämlich heraus, *daß unter bestimmten Versuchsbedingungen bei jungen Tieren eine deutliche Beeinflussung des Schilddrüsengewebes durch Röntgenstrahlen nachweisbar war.*

Es war anzunehmen, daß für den Nachweis einer Strahlenwirkung der augenblickliche Funktionszustand der Schilddrüse von Belang war, der bekanntlich von der ruhenden, langsam sezernierenden bis zur unruhigen vermehrt sezernierenden Drüse wechseln kann. Das histologische Bild der Schilddrüse ändert sich entsprechend von der (ruhenden) kolloidreichen bis zur kolloidarmen, epithelreichen (unruhigen) Drüse.

In einer Reihe von Vorversuchen konnte ich zunächst feststellen, daß sowohl bei jungen wie bei älteren Tieren bei Anwendung wechselnder Strahlendosen (von 25—1000r) eine Strahleneinwirkung dann *nicht* nachzuweisen war, wenn sich die Schilddrüse vor der Bestrahlung im Ruhestadium mit abgeflachtem Epithel und reichlich kolloidgefüllten Follikeln befand. Eine deutliche Beeinflussung war jedoch regelmäßig bei jungen Tieren festzustellen, wenn sich die Schilddrüse vor der Bestrahlung mehr oder weniger im Stadium der Unruhe, d. h. der vermehrten Sekretion befand.

Es kam mir deshalb darauf an, die Versuchstiere möglichst im Stadium der Unruhe zu untersuchen. Dazu konnten bei der Versuchsanordnung neue Erfahrungen über die Abhängigkeit der Schilddrüsenmorphologie von bestimmten Einflüssen berücksichtigt werden:

Bergfeld [1] hatte nämlich bei Untersuchungen am *Aschoff*schen Institut gefunden, daß das histologische Bild der Rattenschilddrüse bei dunkel gehaltenen und dem Tageslicht ausgesetzten Tieren, in der oben erwähnten Weise, vollkommen verschieden ist: Die dunkel gehaltenen Tiere zeigten eine Schilddrüse mit kleinen ganz oder teilweise kolloidfreien Follikel und mit hohem Epithel in lebhafter Proliferation, die dem Tageslicht ausgesetzten dagegen in mehr oder weniger starkem Umfange große und kolloidhaltige Follikel mit niedrigem Epithel. Bei Lichtmangel befand sich das Organ also offenbar im Zustand einer gesteigerten Sekretion, bei Belichtung waren Zeichen von Ruhe und geringer Tätigkeit nachzuweisen.

Diese gesteigerte Sekretion ist aber — dies ist besonders hervorzuheben — nicht mit pathologischen Zuständen zu vergleichen. Denn Umsatzbestimmungen ergaben keine Unterschiede in der Intensität der Oxydationen.

Während *Bergfeld* [1] nun zeigen konnte, daß langwelliges Licht diesen Effekt an der Schilddrüse nicht auslöste, sondern nur das kurzwellige zwischen 310 und 280 (also die ultraviolette Strahlung), hat *Nitschke* [4] in umfangreichen Untersuchungen an der Freiburger Kinderklinik nachgewiesen, daß in der Haut der Tiere durch ultraviolettes Licht aktivierte Sterine für diese Zustandsänderung der Schilddrüse ausschlaggebend sind: Durch kleine Dosen Vigantol konnte er nämlich bei dunkellebenden Ratten regelmäßig das Bild der Tagesschilddrüse erzeugen. Die erwähnte Gleichheit des Umsatzes trotz erheblich verschiedener Schilddrüsenmorphologie beruht dabei offenbar auf einer atagonistischen Wirkung des lymphatischen Systems, dessen Umsatz senkende Tätigkeit vom Umfang des aktivierten Ergosteringehaltes des Körpers abhängt. Mit dieser Feststellung konnte *A. Nitschke* [4] weiterhin sehr wichtige Zusammenhänge zwischen lymphatischem System (bzw. Schilddrüse) und Rachitisgenese erstmalig klarstellen (s. a. a. O.).

Bei meinen Versuchen wurden die von *Bergfeld* [1] und *Nitschke* [4] gemachten Angaben bestätigt. Es zeigte sich die Abhängigkeit der Schilddrüsenmorphologie vom Ergosterin bei dunkelgehaltenen Ratten.

Nach diesen Erfahrungen mußte die Versuchsanordnung wie folgt getroffen werden:

Junge, weiße Ratten im Alter von höchstens 4 Wochen mit einem Gewicht bis zu 50 g wurden etwa 8 Tage vor Beginn der Bestrahlung sowie nachher im Keller dunkel gehalten. Sie bekamen während der ganzen Versuchszeit eine Vitamin D-arme, aber gemischte (nicht rachitogene) Kost (Grießmilchbrei, Magermilchbrei, Wassersemmel). Nachdem die Tiere 4 bis 8 Tage in dieser Weise vorbehandelt waren, wurden sie mit wechselnden Dosen unter folgenden Bedingungen bestrahlt:

Kleines Einfallfeld auf die Schilddrüse der in Rückenlage gebrachten Tiere, die im übrigen völlig strahlensicher abgedeckt waren. Fokushautabstand wechselnd

23 cm und 30 cm, teils bei 180 kV und 0,5 Cu + 2 mm Al Filter, teils bei 140 kV und 3 mm Al Filter. Dosengröße steigend von 25—1000 r (s. unten). Die ganze Strahlenmenge wurde meist in einer Bestrahlung gegeben. 4—6 Tage nach der Bestrahlung wurden die Tiere schmerzlos getötet und die Schilddrüse sofort histologisch (Färbung mit Hämatoxylin und Eosin) verarbeitet.

Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß — mit Ausnahme der nichtbestrahlten Kontrolltiere — fast regelmäßig bei den dunkel gehaltenen Ratten nach der Bestrahlung eine weitgehende Veränderung der Drüsen im Sinne der Hellratte, d. h. einer verlangsamten Tätigkeit mit ruhigem, flachem Follikelepithel und mit reichlichem Kolloid festzustellen war (Abb. 1 und 2). *Durch Röntgenbestrahlung tritt also bei der jungen wachsenden Ratte offenbar eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion ein.*

Versuchsergebnisse.

	Strahlendosis	Sichere Strahlenwirkung	Fraglich	Nicht beeinflußt	Kontrollen nicht beeinflußt
I. Gruppe 10 junge Tiere	25 r und 50 r	7	1	2	
II. „ 5 „ „	100 r	5			
III. „ 9 „ „	250 r	8	1		
IV. „ 12 „ „	500 r	10		2	
V. „ 11 „ „	1000 r	7	2	2	
VI. „ 8 ausgewachsene Tiere	je mit 100, 250, 500, 1000 r bestrahlt			8	
VII. Kontrollen 16					16
Gesamtzahlen: 71		37	4	14	16

Im einzelnen sind die Ergebnisse in der Tabelle zusammengestellt; hierzu ist noch folgendes zu sagen:

Unter 71 schilddrüsenbestrahlten Ratten zeigten 37 eine eindeutige, 4 eine fragliche und 14 (darunter 8 ausgewachsene Tiere) keine Strahleneinwirkung. Der Nachweis der Strahlenwirkung ist also offenbar abhängig von der *Dosisgröße* und dem *Zeitpunkt* der Untersuchung. Aus diesem Grunde war bei einigen Versuchstieren eine fragliche bzw. keine Beeinflussung festzustellen. Bei den in Gruppe I nichtbeeinflußten Tieren war die Dosis mit 25 r offenbar zu klein. Die Strahlenwirkung läßt sich jedoch schon bei 50 r nachweisen.

Die in Gruppe IV und V nichtbeeinflußten 4 Tiere wurden schon 2 Tage nach der Bestrahlung — offenbar zu früh — getötet. Denn eine Wirkung war, wie die Untersuchung der anderen Tiere ergab, erst am 4.—6. Tag nach der Bestrahlung fast regelmäßig zu erwarten. Weiter ist hervorzuheben, daß die durch Röntgenbestrahlung erzwungene Zustandsänderung der Schilddrüse offenbar nicht länger als 8 Tage anhält; denn 2 Tiere der Gruppe V zeigten 8 Tage nach der Bestrahlung nur noch eine fragliche Einwirkung.

Die in Gruppe VII zusammengefaßten *16 Kontrolltiere* der einzelnen Versuchsgruppen I—V zeigten sämtlich das Bild der unruhigen Schild-

drüse, obwohl über die Hälfte dieser Tiere mit 1000 r auf die Hinterbeine bestrahlt worden waren. Das Verhalten der Kontrolltiere zeigt somit,

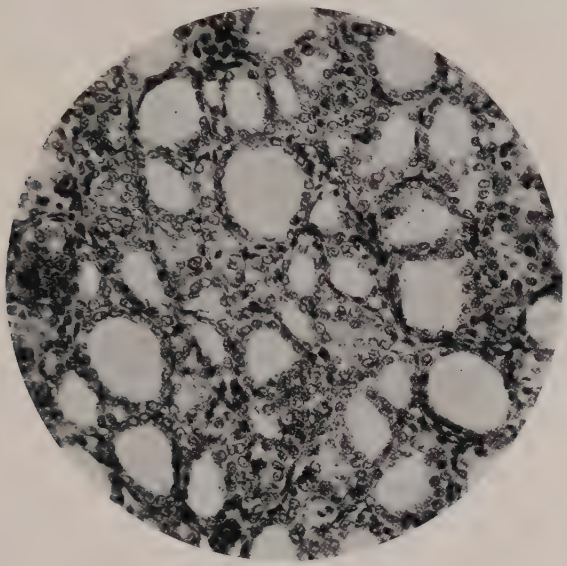


Abb. 1. Rattenschilddrüsengewebe unbestrahlt.

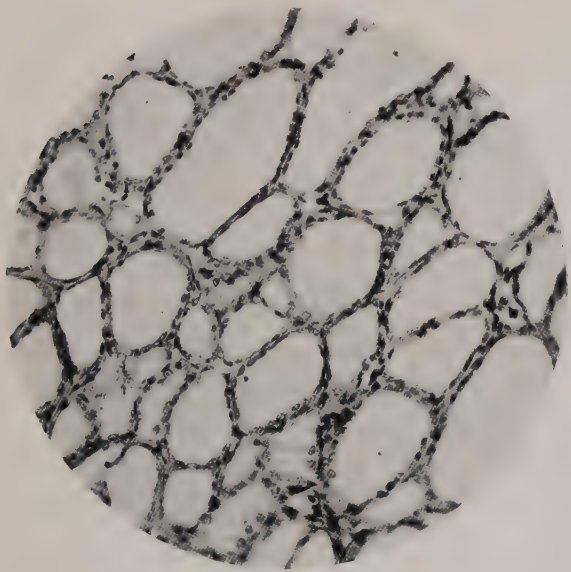


Abb. 2. Röntgenbestrahlt.

daß eine Beeinflussung der Schilddrüse nur bei direkter Bestrahlung der Drüse zu erzielen ist. *Eine Fernwirkung ließ sich nicht nachweisen.*

Von besonderem Interesse ist schließlich, *daß sich die Strahlenwirkung nur bei Schilddrüsen junger wachsender Tiere erkennen ließ*; denn bei 10 ausgewachsenen Tieren (darunter 2 Kontrollen) der Gruppe VII war eine Zustandsänderung nach der Bestrahlung mit wechselnden Dosen nicht festzustellen.

Zusammenfassung.

1. An jungen weißen Ratten (61 darunter 14 Kontrollen) und an 10 ausgewachsenen Ratten wurde die bisher nichtgeklärte Frage geprüft, ob sich eine Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des wachsenden Organismus nachweisen läßt. Nach früheren, ausschließlich an ausgewachsenen Tieren vorgenommenen Untersuchungen ist die nicht krankhaft veränderte Schilddrüse nicht radiosensibel.

2. Bei Tieren mit ruhender, kolloidreicher Schilddrüse läßt sich eine Strahlenwirkung nicht nachweisen. Bei Vitamin-D-arm ernährten und wenig dem Licht ausgesetzten Tieren, bei denen die Kontrolltiere das Bild der unruhigen, kolloidarmen Schilddrüse mit hohem Epithel zeigten, war bei den bestrahlten Tieren fast regelmäßig das histologische Bild der kolloidreichen Drüse (mit verlangsamter Sekretion) festzustellen. *Durch Röntgenbestrahlung tritt somit bei der jungen wachsenden Ratte eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion ein.*

3. Die Strahleneinwirkung ist aber abhängig von der Dosisgröße und dem Zeitpunkt der Untersuchung und offenbar nur bei direkter Bestrahlung der Drüse zu erzielen. Eine Fernwirkung konnte nicht nachgewiesen werden.

4. Die beschriebene Zustandsänderung der Schilddrüsenmorphologie durch Röntgenstrahlen war nur bei jungen wachsenden Tieren, die bisher nicht untersucht worden waren, nicht aber bei ausgewachsenen Ratten festzustellen.

5. Die erhöhte Strahlenempfindlichkeit des jungen tierischen Schilddrüsengewebes gegen Röntgenstrahlen gibt Veranlassung zur besonderen Vorsicht bei Bestrahlungen im Halsbereich junger Säuglinge und Kleinkinder zu mahnen.

Inhaltsverzeichnis.

[1] *Bergfeld:* Strahlenther. **39** (1931). — [2] *Conland,* s. bei *Wegelin.* — [3] *Krause* u. *Ziegler:* Fortschr. Röntgenstr. **10**, 126 (1906). — [4] *Nitschke:* Z. Kinderheilk. **54**, H. 2 (1933). — Z. exper. Med. **82**, H. 1/2, 236 (1932). — [5] *Pfeiffer:* Bruns' Beitr. **48**, 367 (1906). — *6 Rave:* Z. Röntgenkde **1911**, angeführt bei *Biedl* u. *Borak:* Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde. 1928. — [7] *Redaelli,* s. bei *Wegelin.* — [8] *Wegelin:* Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie, S. 1926. 1926. — [9] *Zimmern* u. *Battey,* angeführt bei *Wegelin.*

Univ.-Kinderklinik Freiburg i. Br.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg a. d. Lahn.
Direktor: Prof. *E. Freudenberg*.)

Jodgehalt des Blutes bei Rachitis.

Von

D. Toepfer.

(Eingegangen am 14. Mai 1934.)

Kürzlich wurde von *Nitschke* mitgeteilt [1], [2], daß der Blutjodwert bei Rachitis abnorm tief liege. Hierin sieht *er* eine wesentliche Stütze der von ihm entwickelten Hypothese über die Rolle der Schilddrüse in der Pathogenese der Rachitis. Sie wird als Ausdruck einer Unterfunktion der Schilddrüse gewertet.

Diese Untersuchungen, durchgeführt an 14 rachitischen und 16 Kontrollkindern, ergaben außerordentlich tiefe, „weit außerhalb der methodischen Fehlergrenze" liegende Jodwerte bei Rachitisfällen. Die Senkung des Jodspiegels war bei Rachitis und Tetanie die gleiche; mit fortschreitender klinischer Heilung wurde ein Ansteigen der Jodwerte bis zur Norm gefunden.

Im Verlauf dieses Winters und Frühjahrs wurden diese Untersuchungen am Material der hiesigen Klinik nachgeprüft. Wir benutzten zu den Analysen wie *Nitschke* selbst die Methode von *v. Fellenberg* [3], die nach *Nitschke* zuverlässige Werte mit einer Fehlergrenze von maximal 20% ergeben soll.

Wir verwendeten als Ausgangsmaterial für die Doppelanalysen Nüchternblut in Mengen von mindestens je 10 ccm. In allen Fällen führten wir die durch *v. Fellenberg* für kleinste Jodmengen als zuverlässiger befundene colorimetrische Bestimmung aus. In einem Teil der Fälle wurde die Titration angeschlossen, und wir erhielten dann den 5—6fach so hohen Wert. Das Jod liegt bei diesem Verfahren nach dem Oxydationsprozeß in Form von Jodsäure vor, nach der Umsetzung mit Jodwasserstoff mißt man die 6fache Menge des nicht oxydierten Ausgangsmaterials. Einige unserer Doppelanalysen wurden nicht verwertet, da sie so voneinander abwichen, daß die von *Nitschke* mit 20% angegebene zulässige Fehlergrenze überschritten wurde. Sie sind in die unten folgenden Tabellen nicht aufgenommen.

Pfeiffer [4] schreibt in seiner Arbeit über die Bestimmung kleinster Jodmengen in organischen Materialien, daß bei den Verfahren, bei denen die Verbrennung im offenen System vor sich geht, wie es beim *Fellenberg*schen geschieht, die Fehlergrenze zwischen 10 und 90% liegen könne. Er betont, daß „durch die Hand eines erfahrenen Analytikers der Fehler auf ein Mindestmaß beschränkt werden kann, wie groß jedoch im Einzelfalle der gemachte Fehler sei, bliebe unbekannt". Die widersprechenden Ergebnisse verschiedener Autoren auf gleichen Arbeitsgebieten führt er auf diese individuell beeinflußte, verschieden große Fehlergrenze zurück. Die im allgemeinen befriedigend übereinstimmenden Doppelanalysen

zeigten uns, daß wir unter sich vergleichbare Ergebnisse erzielen konnten*. Daß diese aber die wahren Blutjodwerte darstellen, kann keineswegs als feststehend angesehen werden. Dieser Einwand gilt auch für die von *Nitschke* mitgeteilten Zahlen. Wie uns durch *Doering*, den Mitarbeiter *Nitschkes*, in freundlicher Weise mitgeteilt wurde, suchten die Autoren durch besondere Vorsicht bei der Veraschung (niedrige Glühtemperatur, Extraktion und nochmalige Veraschung des Rückstandes) die Jodverluste bei der offenen Veraschung zu vermeiden. Es muß aber bezweifelt werden, ob es hierdurch gelingt, den Fehler sicher zu umgehen. Die von *Nitschke* und *Doering* angegebenen Normalwerte liegen in Übereinstimmung mit *v. Fellenberg* wesentlich tiefer als die bei der nassen Veraschung, die das Entweichen von Jod wirklich sicher unterbindet, gefundenen Werte (vgl. hierzu die im gleichen Heft erscheinende Arbeit von *Fasold*).

Die Resultate unserer Untersuchungen sind in folgenden 2 Tabellen zusammengestellt. In Tabelle 1 sind neben 2 schweren und 4 leichteren Rachitis - Tetaniefällen 9 schwere und leichtere Fälle von Rachitis ohne Tetanie aufgeführt. Einige davon kamen im Abstand von mehreren Wochen zur Nachuntersuchung. Es wurde in jedem Fall der P- bzw. P/Ca - Spiegel gleichzeitig mitbestimmt. Diese Werte sind in der Tabelle mit verzeichnet. In Tabelle 2 sind zum Vergleich die 15 Kontrollfälle mit Diagnose und Blutjodwert zusammengestellt. Keines der untersuchten Kinder hat ein jodhaltiges Medikament erhalten.

Tabelle 1. Fälle mit Rachitis.

Nr.	Name	Alter in Monaten	Diagnose	Tag der Blutentnahme	Blutjodwerte in γ-%	P/Ca-Werte in mg-%
1	E. F.	7	Schwere Tetanie, Rachitis	3. 2.	7,4	6,4/5,7
2	A. Kr.	5	Rachitis, schwere Tetanie, Pertussis	14. 2.	6,5	6,8/6,6
3	H. B.	15	Leichte Tetanie, Rachitis	12. 2.	10,4	3,9/9,5
4	J. Fr.	4	Leichte Tetanie, Rachitis	14. 2.	12,0	3,4/8,1
				28. 2.	4,7	4,6/10,0
5	A. Sch.	5	Leichte Tetanie, Rachitis	14. 2.	5,9	5,2/9,0
				3. 3.	3,0	4,6/10,1
6	O. Bl.	4	Leichte Tetanie, Rachitis	13. 2.	9,9	5,6/8,5
				28. 2.	5,6	4,6/9,4
7	E. Sp.	7	Schwere Rachitis, Pneumonie	26. 2.	7,6	2,3/9,4
				14. 3.	4,8	3,3
8	K. F.	7	Schwere Rachitis, Pneumonie	5. 3.	8,4	1,4
9	H. B.	8	Schwere Rachitis	21. 3.	5,3	2,0
10	G. Kr.	5	Schwere Rachitis, Grünholzfraktur	6. 2.	7,7	2,2/10,5
11	Fr. V.	5	Leichte Rachitis	17. 2.	12,9	3,8/10,4
12	H. M.	8	Leichte Rachitis	26. 2.	6,4	3,2/8,8
13	G. Kl.	5	Leichte Rachitis	10. 3.	4,0	4,4
14	U. F.	4	Leichte Rachitis	9. 3.	7,0	4,2
15	H. W.	5	Leichte Rachitis	10. 3.	2,9	4,0/9,7

* Hierzu ist in den einzelnen Ansätzen völlig parallele Arbeitsweise Voraussetzung. Wurden 2 Verbrennungen in verschieden großen Tiegeln vorgenommen, so gab es Differenzen auch bei identischem Ausgangsmaterial.

Zu diesen muß auch der Lebertran und Vigantollebertran gerechnet werden. Lebertran enthält nach *Fellenberg* in 10 ccm 72 γ Jod. Die Rachitisheilungen wurden mit 10—20 Tropfen Vigantolöl pro Tag bewirkt.

Wir fanden als Durchschnittswert für die Fälle mit Rachitis, bzw. Tetanie 6,9 γ-%, der niedrigste Jodwert betrug 2,9 γ-%, der höchste 12,9 γ-%. 11 von den 19 ermittelten Werten liegen zwischen 5 und 10 γ-%, 3 sind höher als 10 γ-%, 5 tiefer als 5 γ-%. Demgegenüber betrug der Durchschnittswert für die rachitisfreien Kinder 7,3 γ-%. Der niedrigste Wert war in dieser Untersuchungsreihe 3,1 γ-%, der höchste 20,1 γ-%. Zwischen 5 und 10 γ-% finden sich vier Zahlen, darüber vier, darunter sieben Werte. Der von uns gefundene Durchschnittswert der Blutjodbestimmungen bei Rachitikern liegt hiernach wesentlich höher als der von *Nitschke* für Rachitis angegebene (6,9 gegenüber 2,9 γ-%). Setzen wir die individuell beeinflußte Fehlergrenze in Rechnung, so ergibt ein Vergleich der Jodwerte bei rachitiskranken und rachitisfreien Kindern nicht die von *Nitschke* gefundene Differenz. Wir konnten außerdem in keinem der wiederholt untersuchten Fälle, bei denen klinisch, röntgenologisch und serologisch eine Heilung festgestellt wurde, ein Ansteigen des Jodspiegels beobachten.

Tabelle 2. Fälle ohne Rachitis.

Nr.	Name	Alter in Monaten	Diagnose	Jodwert in γ-%
1	Br. L.	11	Rezidivierende Pneumonie	9,5
2	L. M.	10	Dystrophie	6,4
3	G. H.	7	Ekzem	20,1
4	K. M.	18	Heubner-Herter	4,4
5	D. S.	6	Ekzem	10,8
6	P. N.	3	Schwere Dystrophie	11,1
7	W. L.	7	Ekzem	7,1
8	H. R.	5	Ekzem, past. Habitus	4,2
9	I. W.	7	Ekzem, past. Habitus	3,0
10	N. H.	11	Dystrophie	3,5
11	H. F.	5	Dystrophie, abgeheilte Rachitis	7,1
12	E. S.	17	Skrofulose, past. Habitus	3,1
13	H. T	13	Grippaler Infekt	3,3
14	H.	8	Grippaler Infekt	12,7
15	K.-H.J.	8	Abgeheilte Pneumonie	4,1

Unsere Untersuchungen liefern keine Stütze für die Hypothese *Nitschkes* hinsichtlich der Rolle der Schilddrüse in der Pathogenese der Rachitis.

Zusammenfassung.

Der Blutjodwert bei Rachitis liegt in der gleichen Streuungsbreite wie bei rachitisfreien Kindern, meist bei 5—10 γ-%, wenn man streng parallel nach *Fellenberg* arbeitet. Der Wert der Methode dieses Autors wird von sehr kompetenter Seite bestritten.

Literaturverzeichnis.

[1] *Nitschke* u. *Doering:* Klin. Wschr. **1933**, Nr 49, 1910. — [2] *Nitschke:* Acta paediatr. **16**, 473 (1933). — [3] *v. Fellenberg:* Biochem. Z. 139 (1923). — [4] *Pfeiffer:* Biochem. Z. **256**, 214 (1932).

Univ.-Kinderklinik Marburg a. d. L.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. — Direktor: Prof. *Beumer*.)

Über die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge.

Von

H. Fasold.

(Eingegangen am 14. Mai 1934.)

Der Grundumsatz rachitischer Säuglinge wurde von *Nitschke* und *Schneider* [1] erniedrigt gefunden. Die Minderung der Stoffwechselintensität betrug durchschnittlich 20% der Norm. *Nitschke* vermutet, daß diese Grundumsatzsenkung thyreogener Natur sei. In der Tat konnte er an Hand eines reichen morphologischen Materials zeigen, daß die Schilddrüsen rachitischer Ratten in einem gewissen Stadium der Erkrankung alle Zeichen der Unterfunktion aufweisen. Durch Zufuhr von D-Vitamin ändert sich die Sachlage. Es stellen sich die Bilder übernormal tätiger Schilddrüsen ein, die schließlich, bei vollkommener Ausheilung der Rachitis, in die Zustandsformen einer normalen Thyreoidea übergehen.

In ausgezeichneter Übereinstimmung mit der morphologischen Beobachtung an der Rattenschilddrüse stand der blutchemische Befund bei rachitischen Säuglingen. Hier ergab sich erwartungsgemäß eine erhebliche Senkung der Blutjodwerte, die auf eine Hypofunktion der Schilddrüse schließen ließ. Die Erniedrigung der Jodkonzentration war sehr ausgeprägt, zuweilen lag diese sogar niedriger als wir sie bei Athyreosen zu finden gewohnt sind.

Auch die logische Forderung aus diesen Befunden, daß die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen einen günstigen Einfluß auf die Rachitis ausübe, konnte von *Nitschke* experimentell bestätigt werden. Einerseits konnte die heilende Wirkung des D-Vitamins erheblich beschleunigt werden durch Thyroxin, andererseits zeigte dieses deutliche prophylaktische Eigenschaften. In der überwiegenden Zahl der Fälle konnte bei geeigneter Zufuhr die Rachitis an Ratten verhütet werden.

Das hohe Interesse, das die Untersuchungen *Nitschke*s beanspruchen, besonders unter Berücksichtigung der Tatsache, daß hypothyreotische Kinder trotz ihrer Hypophosphatämie keine Rachitis bekommen, veranlaßte uns, die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge zu bestimmen.

Wir bedienten uns dazu der *Pfeiffer*schen Methode der sauren Veraschung. Die absoluten Mengen des zu bestimmenden Jods von 0,5—2 γ sind so klein, daß uns die *Fellenberg*sche trockene Veraschung, die *Nitschke* benützte, als zu riskant erschien. In der Tat finden wir den Normalwert des Blutjods mit *Lücker* [2] und *Möbius* [3] mehr als doppelt so hoch als er bis jetzt mit Hilfe der *Fellenberg*schen Methode bestimmt wurde. Er liegt zwischen 20 und 40 γ pro 100 ccm Blut, während er nach *Fellenberg* zu rund 10 γ in 100 ccm Blut gefunden wurde.

Zur Beobachtung wählten wir Säuglinge mit ausgeprägter Rachitis, die niemals Lebertran oder ein Vitamin-D-Präparat erhalten hatten. Unter diesen Voraussetzungen konnten wir an 6 Kindern die Bestimmungen vornehmen. Das Blut wurde stets nach 4stündigem Nüchternsein entnommen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Befund	Jod im Gesamtblut γ in 100 ccm	Serum-Ca mg-%	Serum-P mg-%	Bemerkungen
S. A. $2^1/_2$ Mon. 4650 g Craniotabes, Becherformen	28	—	—	Blutentnahme nach 24stündiger Teepause
M. 8 Mon. Craniotabes, Zwiewuchs, Becherformen	17		3,5	
B. M. 6 Mon. 6500 g Cranotabes, Becherformen	24	—	—	
P. M. $5^1/_2$ Mon. 4500 g Craniotabes, Becherformen	27	9,8	3,0	Nach 14tägiger Behandlung 25 γ Jod in 100 Blut
G. T. 11 Mon. 7000 g Craniotabes, Becherformen	33	9,8	3,5	
K. A. 13 Mon. 6500 g Craniotabes, Spontanfraktur Becherformen	25		3,5	

Die Rachitis war bei allen Kindern stark ausgeprägt. Eine Heilungstendenz, die nach *Nitschke* eine übernormale Schilddrüsentätigkeit bedingt, konnten wir nicht feststellen.

Wir finden, abweichend von *Nitschke*, daß die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge nicht gesenkt sind, sondern innerhalb des normalen Bereiches liegen.

Unter der Voraussetzung, daß die Blutjodwerte auch hier einen Rückschluß auf die Tätigkeit der Schilddrüse erlauben, können wir der Meinung *Nitschkes*, daß die von ihm beobachtete Senkung des Grundumsatzes thyreogener Natur sei, nicht zustimmen.

Zusammenfassung.

Die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge wurden nicht erniedrigt, sondern im Bereich des Normalen gefunden.

An Hand dieser Bestimmungen konnte der Schilddrüse eine dominierende Stellung in der Pathogenese der Rachitis nicht zuerkannt werden.

Inhaltsverzeichnis.

[1] *Nitschke* u. Mitarbeiter: Klin. Wschr. **1933 II**, 1793. — [2] *Lücker:* Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 681 (1933). — [3] *Möbius:* Biochem. Z. **253**, 275 (1932).

Universitäts-Kinderklinik Göttingen.

(Aus der Akademischen Kinderklinik Düsseldorf.)

Beobachtungen über Veränderungen der Körpertemperatur bei Säuglingen und Kleinkindern während der Freiluftbehandlung.

Von

A. Eckstein und **R. Stock.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Mai 1934.)

Beobachtungen über Besonderheiten der Körpertemperatur bei Kindern erstrecken sich meist auf eine Erhöhung der Körpertemperatur, wie sie, abgesehen von der im Verlauf von Infektionskrankheiten ja auch bei Erwachsenen vorkommenden Temperatursteigerung, sich in erster Linie bei Stoffwechselstörungen (Durstfieber, Salzfieber, Eiweißfieber) äußern. Auch die sog. „Bewegungstemperaturen", die noch immer gelegentlich unberechtigterweise als „Fieber" aufgefaßt werden, sind verhältnismäßig häufig bei Kindern zu beobachten. Von besonderer Bedeutung sind die über lange Zeit sich erstreckenden hohen Temperaturen cerebraler Ursachen, für deren Verständnis neuerdings *Feer* und *C. de Lange* pathologisch-anatomische Befunde erheben konnten. Weniger bekannt sind Untertemperaturen, die, abgesehen von Ernährungsstörungen (Labilität der Körpertemperatur bei schweren Ernährungsstörungen, ganz besonders bei der Dekomposition), auch bei Kindern auftreten, die scheinbar ohne erkennbare Ursachen und bei gutem allgemeinen Wohlbefinden eine Körpertemperatur aufweisen, die unterhalb der „Norm" liegt. Aber schon bei Festlegung der normalen Körpertemperatur der Kinder stößt man auf Schwierigkeiten, wie man ja auch nach sorgfältigem Studium des physiologischen Schrifttums immer wieder sich überzeugen muß, wie wenig fixiert der Begriff der „normalen" Körpertemperatur auch bei Erwachsenen ist. So sei daran erinnert, daß z. B. Körpertemperaturen bei Kindern bis zu 37,8° (Rectalmessung) nach *Feer* durchaus nicht abnorm zu sein brauchen.

Über die „Untertemperaturen" bei normalen Kindern finden wir Angaben nur bei Neugeborenen und während der Neugeborenenperiode *(Babák, Eröss, Jundell)*, sowie bei Frühgeborenen, für die, wie *Eckstein* an anderer Stelle betont hat, besondere Bedingungen vorliegen. Konnten wir doch *(Eckstein* und *Paffrath)* den Nachweis erbringen, daß Frühgeborene bei erheblicher Untertemperatur sich dem *van't Hoff*schen Gesetze entsprechend wie Poikilotherme verhalten, wie aus der Kreislauftätigkeit und bis zu einem gewissen Grade auch aus der Atmungstätigkeit hervorgeht. Dem entspricht auch, nach

den Untersuchungen von *Schloßmann* und *Murschhauser*, die Herabsetzung des Grundumsatzes bei Frühgeborenen bei abnorm niedrigen Körpertemperaturen. Offenbar handelt es sich in diesem Lebensalter um eine durch Kälte besonders leicht beeinflußbare Änderung der chemischen und physikalischen Wärmeregulierung, für die das mangelnde Fettpolster, die verhältnismäßig große Körperoberfläche und nicht zuletzt der Mangel an Bewegungen bzw. der Muskeltätigkeit eine besondere Voraussetzung bildet. Daß in solchen Fällen eine länger dauernde „Untertemperatur" nicht mit einem Wohlbefinden einhergehen kann, ist ohne weiteres verständlich.

Um so auffallender waren für uns die Beobachtungen, die wir seit einer Reihe von Jahren bei Säuglingen und Kleinkindern anstellen konnten, die im Zusammenhang mit einer Freiluftbehandlung eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Körpertemperatur zeigten und trotz dieser „Untertemperaturen" ausgezeichnet gediehen. Bemerkenswert ist auch, daß solche Kinder, soweit sich dieses aus ihrem Verhalten schließen läßt, niemals irgendwelche Zeichen von Kältegefühl (Unruhe, Schreien usw.) zeigten. Andererseits waren die Untertemperaturen manchmal so beträchtlich, daß von Ärzten, die mit der Freiluftherapie nicht vertraut waren, wiederholt aus der Temperatur auf einen Kollaps geschlossen wurde. Da aber in allen diesen Fällen der Kreislauf (Hautfarbe, Verhalten des Pulses, Blutdruck) stets gegen diese Annahme sprach, so handelt es sich nur um eine Veränderung der Körpertemperatur bzw. um eine Änderung der Temperaturlage, die zwar im allgemeinen Sinne als „abnorm" betrachtet werden darf, trotzdem aber unter den bestimmten Voraussetzungen der Freiluftbehandlung eine völlig normale ist. Bezeichnend ist auch dafür, daß diese Änderung der Temperaturlage unabhängig vom Körpergewicht, ja sogar weitgehend unabhängig von der Jahreszeit ist, daß sie ebenso in den heißen Monaten wie im Winter zu beobachten ist, wobei allerdings in der kalten Jahreszeit durch eine entsprechende Bekleidung der Kinder, ferner durch wärmeres Bettzeug, Wärmflaschen usw. eine stärkere Auskühlung verhindert wird.

Aus dem reichen Material unserer Beobachtungen sollen einige typische Beispiele mitgeteilt werden.

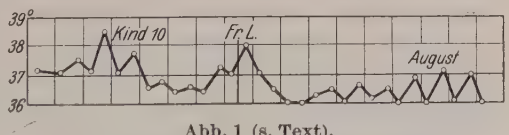


Abb. 1 (s. Text).
FrL. bedeutet in allen Kurven „Freiluft".

Patient 10. 13 Monate, 8500 g, Rekonvaleszenz nach Pneumonie. Vor der Verlegung ist die Temperatur auf 36,5—36,6° gefallen, am Tage nach der Verlegung abends 38°, um dann in den folgenden Tagen auf 36° zu fallen und schließlich über Wochen eine Morgentemperatur von 36° und eine Abendtemperatur von 37° zu zeigen. — Wir finden hier also eine allmähliche Anpassung mit Intermissionen bis zu 1°.

Patient 11. 15 Monate, 6000 g, Dystrophie. Während der Behandlung im Zimmer bewegt sich die Temperaturkurve über 38°, um dann mit intermittierendem Typus abendlich auf zunächst über 38°, dann aber über 37° und morgens auf 36° zu sinken, bis sich schließlich am 6. Tage nach der Verlegung in das Freie die Temperatur wieder auf 36—36,3° einstellt. Bei diesem Patienten finden wir also eine allmähliche Anpassung, bei der die erhöhten Temperaturen morgens und abends während der ersten Tage der Freiluftherapie auffallend sind.

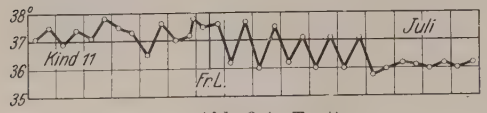


Abb. 2 (s. Text).

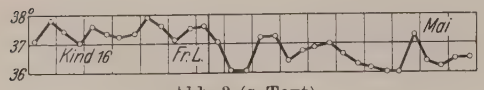


Abb. 3 (s. Text).

Bei *Patient 16,* 8 Monate, 6700 g Gewicht, stellt sich die Temperatur mit dem Tage der Verlegung schlagartig um. Während sie bei Zimmeraufenthalt sich zwischen 37° und 38° bewegt, verläuft sie mit dem Augenblick der Verlegung ins Freie mit geringen Unterbrechungen zwischen 36° und 37°.

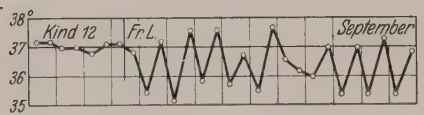


Abb. 4 (s. Text).

Noch stärker ist diese augenblickliche Anpassung bei *Patient 12,* 9 Monate, Gewicht 8300 g, der im Anschluß an eine leichte Dyspepsie, nach völliger Abheilung der Darmstörungen, auf die Freiluftabteilung verlegt wurde. Hier finden wir vor der Verlegung fast eine Monothermie um 37°, nach der Verlegung große Temperaturschwankungen, die sich von 35,1—37,6° erstrecken und dabei einem ausgesprochenen intermittierenden Typus entsprechen. Auch dieser Patient zeigte, wie alle anderen hier beschriebenen, während dieser Zeit eine gleichmäßige Gewichtszunahme.

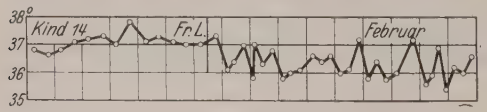


Abb. 5 (s. Text).

Ähnlich ist die Temperaturkurve des *Patienten 14* ($2^1/_2$ Jahre altes Kind, 10,7 kg), bei dem der intermittierende Typus nicht so gesetzmäßig, aber die Änderung in der Temperaturlage während der Freiluftbehandlung entsprechend ist.

Bei fieberhaften Erkrankungen, im Verlauf von Infektionskrankheiten ließ sich eine Beeinflussung der Temperaturlage, wie es etwa durch Antipyretica möglich ist, nicht feststellen. Ein Beispiel dafür ist *Patient 28,* 16 Monate, 8800 g, der während der Freiluftbehandlung an einer Angina erkrankte und dabei Temperaturerhöhungen bis zu 40,5° zeigte, nach Ablauf des Infektes aber sich wieder auf eine Temperaturlage zwischen 36° und 37° einstellte. Es sei hier an die Beobachtungen *Freunds*

erinnert, nach denen, entsprechend auch den Anschauungen *Liebermeisters*, während des Fiebers die Temperaturregulierung höher bzw. anders eingestellt ist. Das „ataktische" Verhalten der Temperatur *(Freund)* ist bei Patient 28 besonders deutlich.

Das eigenartige Verhalten der Körpertemperatur bei Freiluftbehandlung, für das wir eine niedrigere Einstellung der Temperaturlage annehmen, ist nicht bei allen Säuglingen und Kleinkindern zu beobachten. Während unserer Beobachtungsperiode sahen wir dieses Verhalten bei 28 unter 120 Kindern. Irgendwelche Besonderheiten der Konstitution oder vorausgegangener Krankheiten haben darauf ebensowenig Einfluß wie das Körpergewicht bzw. die Jahreszeit. Auffallend ist nun aber weiterhin, daß wir dieses Verhalten bisher nur bei Säuglingen und Kleinkindern beobachten konnten. Im Selbstversuch *(Stock)* konnte eine derartige Änderung der Temperaturlage ebensowenig beobachtet werden wie bei 6 entsprechend beobachteten Erwachsenen der Freiluftabteilung der Tuberkulosestation. Möglicherweise werden entsprechende Beobachtungen an einem größeren Material bei einer Reihe von Fällen zu ähnlichen Ergebnissen führen.

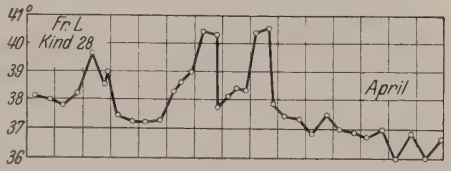


Abb. 6 (s. Text).

Unsere Mitteilungen bezwecken zunächst nur, die Aufmerksamkeit auf dieses eigenartige Verhalten der Körpertemperatur zu lenken und zu verhüten, daß aus diesen scheinbaren Untertemperaturen irgendwelche zu weitgehende Schlüsse auf den Allgemeinzustand der Patienten gezogen werden. Eine Erklärung für diese, nach unseren bisherigen Erfahrungen an eine bestimmte Altersperiode gebundene Temperaturreaktion dürfte nicht ohne weiteres möglich sein.

Betrachten wir die besonderen Bedingungen der Freiluftherapie, so kommen für die vermehrte Wärmeabgabe im Freien hauptsächlich das Gesicht bzw. der Kopf, sowie die Hände in Betracht. Die stärkere Durchblutung dieser Körperteile während der Freiluftbehandlung, die sich in einer vermehrten Rötung der Haut äußert, könnte einen Hinweis auf die gesteigerte Wärmeabgabe geben, zumal das Blut ein besonders guter Wärmeleiter ist und die hyperämische Haut nach den Untersuchungen von *Isenschmid* wärmedurchlässiger ist und größere Wärmemengen an die Außenwelt abgibt als die blutleere. Eine wichtige Rolle spielt außerdem die Luftbewegung („Cooling Power"), der die freiliegenden Körperteile bei der Freiluftbehandlung ausgesetzt sind *(Hill)*. Die nach unseren Beobachtungen scheinbare Altersdisposition ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß in diesem Alter der Kopf und damit die der Luft ausgesetzte Körperstelle im Verhältnis zu dem gesamten Körper größer ist

als im späteren Alter. Jedenfalls spricht nichts dafür, daß die Temperaturreaktion etwa auf einer „Unreife der wärmeregulierenden Zentren" beruhen könnte.

Zusammenfassung.

Beobachtungen bei Säuglingen und Kleinkindern während der Freiluftbehandlung ergaben in vielen Fällen eine charakteristische Veränderung der Temperaturlage, die zum Teil recht erheblicher Art ist. Bei derartigen „Untertemperaturen" ist das Wohlbefinden ungestört. Diese Reaktion ist unabhängig von Körpergewicht, Konstitution und Jahreszeit. Im späteren Alter und bei Erwachsenen wurde diese Reaktion von uns bisher nicht beobachtet. Die tiefere Einstellung der Temperaturlage dürfte zum Teil durch die dem Alter entsprechend verhältnismäßig große der Luft ausgesetzte Körperoberfläche bedingt sein, zum Teil durch die Haut- und Gefäßreaktion infolge der „Cooling Power".

Literaturverzeichnis.

Eckstein, A.: Z. Kinderheilk. **42**, H. 5 (1926). — *Eckstein* u. *Paffrath:* Z. Kinderheilk. **46**, H. 3 (1928). — *Feer, E.:* Mschr. Kinderheilk. **22**, 203 (1922). — *Freund:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, Korrel. III, S. 3. 1926. — Erg. inn. Med. **22**, 77 (1922). — *Hill:* J. of Physiol. **54** (1920/21). — *Isenschmid, R.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, Korrel. III, S. 3. 1926. — *Schloßmann* u. *Murschhauser:* Z. Kinderheilk. **54** (1933). — *Stock, R. K.:* Inaug.-Diss. Düsseldorf 1934.

Akadem. Kinderklinik Düsseldorf.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Die chemische Zusammensetzung der Milch eines anthropoiden Affen (Orang-Utan).

Von

Hans M. Schumacher.

(Eingegangen am 16. Mai 1934.)

Wir hatten Gelegenheit, die Milch eines Orang-Utans aus dem Düsseldorfer Zoologischen Garten zu untersuchen. Die Milchprobe von 100 ccm wurde durch Abdrücken frisch entnommen und sofort untersucht. Sie stammte von einem ungefähr 9 Jahre alten Tier, das vor 2 Jahren entbunden hatte und seitdem ununterbrochen laktierte, bis das von ihm gesäugte Junge starb. Kurz vorher konnten wir die zwar geringe, aber für *eine* Untersuchung ausreichende Milchmenge (100 ccm) gewinnen. Das Ergebnis der Untersuchung ist in der Tabelle, die außerdem zum Vergleich Durchschnittswerte von Frauen- und Kuhmilch enthält, zusammengestellt.

Methodik.

Die Trockensubstanz wurde durch Trocknen bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank bei 100 ° bestimmt. Fett wurde nach *Gerber* bestimmt. Gesamteiweiß wurde nach Bestimmung des Gesamt-N und Rest-N nach *Kjeldahl* ermittelt. Caseingehalt wurde durch Fällen mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung und Stickstoffbestimmung ermittelt. Milchzucker wurde nach Fällung mit kolloidalem Eisenhydroxyd im Filtrat nach *Bertrand* bestimmt. Chlorbestimmung nach *van Slyke*. Die Salze wurden durch langsames und vorsichtiges Veraschen bei niedriger Temperatur in der Platinschale gravimetrisch bestimmt.

Zusammensetzung der Orang-Utan-Milch.
(Angaben in Prozenten.)

	Orang-Utan	Mensch	Kuh
Wasser	88,53	87,0	87,6
Trockensubstanz	11,47	14,0	12,4
Fett	3,5	4,0	3,4
Gesamteiweiß	1,43	1,3	3,5
Casein	1,06	0,6—1,0	3,0
Albumin	0,37	0,2—0,8	0,5
Milchzucker	6,02	6,5	4,6
Salze	0,24	0,2	0,7—0,8
Rest-N	0,026	0,02—0,04	0,023
Chlor	0,09	0,05	0,06

Diese Beobachtungen sind natürlich nur vorsichtig zu werten. Aus einer einmaligen Untersuchung lassen sich selbstverständlich keine zu weitgehenden Schlüsse ziehen, da der Gehalt an den verschiedenen Bestandteilen der Milch bekanntlich bei demselben Individuum schon unter normalen Bedingungen beträchtlich schwankt. Die Werte lassen sich deshalb nur mit einer gewissen Einschränkung zu Vergleichen verwenden. Immerhin zeigt die Analyse eine weitgehende Übereinstimmung mit der menschlichen Milch und entsprechende Unterschiede gegenüber der Kuhmilch. Die Seltenheit des untersuchten Materials dürfte die Veröffentlichung rechtfertigen.

Kinderklinik der Medizin. Akademie, Düsseldorf.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg. — Vorstand: Prof. Dr. *Rietschel*.)

Orthodiagraphische Herzvolumenbestimmungen im Kindesalter.

Von

Ernst Sauer, Volontär-Assistent.

(Eingegangen am 28. Mai 1934.)

Es ist zweifellos von Interesse, die Zusammenhänge von Herz und Organismus beim Gesunden wie beim Kranken von so vielen Seiten wie möglich zu beleuchten. Dabei ist eine genaue Herzgrößenbestimmung eine der wichtigsten Voraussetzungen. Wenn auch die klinischen Untersuchungsmethoden sich zu solcher Vollkommenheit entwickelt haben, daß mit ihrer Hilfe im Falle einer Erkrankung des Herzens eine Diagnosestellung fast immer möglich ist, so muß man doch zugeben, daß ihrer Anwendbarkeit fühlbare Grenzen gezogen sind. Zwar wird man wohl immer in der Lage sein, ausgesprochene Form- und Größenveränderungen des Herzens perkutorisch festzustellen, bei leichten Veränderungen aber werden wir sicherlich auf Schwierigkeiten und Unsicherheiten stoßen. Sie sind vollends unzulänglich, wenn man dann noch über das Verhalten des Herztiefendurchmessers Aufschluß bekommen will. Deshalb wurde die Röntgenologie schon frühzeitig zu diesen Untersuchungen herangezogen, und sie hat zur Klärung dieser Frage wertvolle Beiträge geliefert.

Es ist nicht möglich im Rahmen unserer kurzen Mitteilung auf all die Methoden näher einzugehen, die zur Lösung dieses Problems erdacht und angewendet wurden. Es handelt sich einesteils um Methoden, mit deren Hilfe man versucht hat, lineare oder Flächenmaße des Herzens, die orthodiagraphisch oder durch Fernaufnahmen gewonnen wurden, mit verschiedenen Maßen des Organismus — Länge, Breite, Gewicht — in Relationen zu bringen *(Groedel, Geigel, v. Bernuth, Hecht, O. Kirsch)*. Andernteils wurden Verfahren vorgeschlagen, durch welche man imstande ist, das Herzvolumen selbst zu ermitteln und zu analysieren *(Moritz, Palmieri, Lysholm, Schatzki, Rohrer)*.

In letzter Zeit hat *Kahlstorf* ein neues Verfahren der orthodiagraphischen Herzvolumenbestimmung ausgearbeitet. Auf Grund der Vorstellung, daß die Herzform (unregelmäßiger Körper) einem Körper am ähnlichsten ist, der zwischen dem Ellipsoid und Paraboloid liegt, ist er für das Volumen des Herzens zu der Formel $V = F \cdot t \cdot k$ gekommen. F bedeutet die Projektionsfläche des Sagittalorthodiagramms des Herzens, t seinen größten Tiefendurchmesser in sagittaler Strahlen-

richtung, der dann ebenfalls orthodiagraphisch bei frontalem Strahlengang ermittelt wird; k ist eine Konstante von 0,63, die den Faktor darstellt, der zwischen dem Ellipsoid und dem Paraboloid liegt und infolgedessen der Herzform am ehesten entspricht.

Was die mathematische Ableitung der Berechnungsformel, ihre Kontrolle am anatomischen Präparat, sowie die Technik der Methode anbelangt, verweisen wir der Kürze halber auf die eigenen Mitteilungen des Autors[1]. Wir wollen nur bemerken, daß nach seinen Angaben die Fehlergrenze der Methodik im allgemeinen kaum 5% beträgt.

Die beiden Werte: Herzprojektionsfläche F und den größten Tiefendurchmesser des Herzens in der Strahlenrichtung t haben wir bei den größeren Kindern im Stehen, bei Säuglingen in vertikaler Hängelage orthodiagraphisch bestimmt. Die allgemeinen Vorschriften von *Moritz*, die Orthodiagramme der Herzfläche nur in der diastolischen Phase bei mittlerer Atmung anzufertigen, wurden nach Möglichkeit berücksichtigt. Unruhige Kinder sowie unbeeinflußbar schreiende Säuglinge schieden daher von vornherein aus.

Die orthodiagraphische Bestimmung des Herztiefendurchmessers t (bei frontalem Strahlengang zu bestimmen) bereitete uns in den meisten Fällen keine allzu großen Schwierigkeiten. Die dorsale Herzkontur läßt sich ja bei Kindern schon wegen des geringeren Durchmessers in den meisten Fällen leichter abgrenzen als beim Erwachsenen. Nennenswerte Schwierigkeiten wurden uns auch nur von unruhigen Kindern bereitet. Die vordere Herzkontur ist sozusagen immer leicht abgrenzbar. Von oben nach unten verlaufend, rückt sie allmählich unmittelbar an die Innenfläche der vorderen Thoraxwand und verläuft parallel mit dieser weiter. Das Herzvolumen war nun mit Hilfe der Formel $V = F \cdot t \cdot 0{,}63$ mit Leichtigkeit zu errechnen.

Die Werte, die wir bei 145 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 14 Jahren gewonnen haben, versuchten wir tabellarisch zu ordnen. Dies gelang uns am zwanglosesten, wenn wir die Reihen nach dem zunehmenden Alter der Kinder festlegten und innerhalb dieser Reihe das ansteigende Körpergewicht berücksichtigten.

Nr.	Name	Körpergewicht in kg	Volumen des Herzens in ccm	Körpergröße in cm	Herzfläche in qcm	Alter	Bemerkung
1	Monika Sch.	3,48	31,9	53	12,34	2 Mon.	
2	Elvira R.	3,8	48,4	54	17,49	2 „	
3	Hildegard R.	4,58	61,7	53,5	22,22	2 „	
4	Luise D.	4,6	56,7	57	21,98	2 „	
5	Otto D.	4,7	62,6	56	21,6	2 „	
6	Friedrich Sch.	4,8	64,6	58,5	25,64	2 „	

[1] *Kahlstorf:* Fortschr. Röntgenstr. **45**, H. 2, 123 (1932). — Klin. Wschr. **12 I**, 262.

Nr.	Name	Körpergewicht in kg	Volumen des Herzens in ccm	Körpergröße in cm	Herzfläche in qcm	Alter	Bemerkung
7	Regina L.	3,5	35,4	55,5	14,8	2½ Mon.	
8	Monika Sch.	3,6	41,6	56	16,52	3 „	
9	Ruth B.	4,32	43,5	55	16,45	3 „	
10	Karl B.	4,83	61	57	19,75	3 „	
11	Ludwig P.	4,9	55,2	59	18,65	3 „	
12	Konrad A.	4,94	43,3	51	16,8	3 „	
13	Else M.	4,63	80,9	62	24,69	4 „	
14	Pauli G.	4,88	78,8	60	23,8	4 „	
15	Friedrich G.	5,62	80,8	62	23,77	4 „	
16	Anna Z.	6,1	70,9	60	25	4 „	
17	Johann M.	6,7	82,5	64	29,71	4 „	
18	Annelise Sch.	3,7	65	66	20,2	5 „	
19	Erika C.	5,32	59,6	61,5	22,2	5 „	
20	Gertrud B.	5,96	72,6	61	26,24	5 „	
21	Eduard M.	7,18	90,5	66	26,6	5 „	
22	Waldemar Z.	7,38	75,6	65	23,6	5 „	
23	Konrad K.	4,8	135,2	62	39,02	5 „	Angeborenes Vitium
24	Ilse Schm.	3,5	84,2	62,5	24,78	6 „	
25	Elvira M.	5,8	72,5	62	23	6 „	
26	Johann D.	6,95	88,5	66	25,54	6 „	
27	Rudolf O.	7,25	76,8	65	27,65	6 „	
28	Karl K.	5,4	53,3	62	20,8	7 „	
29	Marga K.	5,98	58,9	64	21,28	7 „	
30	Friedrich H.	6,04	53	65	20	7 „	
31	Walter H.	7,25	88,5	69	31,2	7 „	
32	Lore R.	7,95	73,2	67,5	26,2	7 „	
33	Gerhard A.	8,33	107,7	69	33,58	7 „	
34	Walter W.	8,4	119,4	71,5	32,05	7 „	
35	Franz H.	9,15	121	72	35,35	7 „	
36	Karl L.	7	83,58	68	25	8 „	
37	Adolf T.	7,3	92	66	29,2	8 „	
38	Walter S.	5,71	46,9	62	18,2	9 „	
39	Hilga K.	7,4	82,5	67,5	29,8	9 „	
40	Rosa V.	7,66	76,3	70	23,3	10 „	
41	Annelore F.	8,3	89,6	70	30,3	10 „	
42	Heinz G.	9,1	111	71	30,43	10 „	
43	Siegfried W.	9,67	106,5	73	29,16	10 „	
44	Walter W.	8,9	216	71	57,5	10 „	Vitium congenitum
45	Robert Sch.	6,6	88,4	66	34,9	11 „	
46	Rosalinde R.	6,68	100,4	68	31,67	11 „	
47	Cäcilie R.	6,75	68,5	68	25,29	11 „	
48	Rudolf T.	7,4	89,6	70	24,1	11 „	
49	Inge K.	8,5	87,9	72	26,4	11 „	
50	Emil B.	8,85	101,9	73	30,25	11 „	
51	Erwin W.	9,2	85	67	31,31	11 „	
52	Otto W.	8,7	106	72	32,5	12 „	
53	Kurt D.	8,96	104,8	67	31,19	15 „	
54	Ernst H.	10,3	115,2	79	31,62	15 „	
55	Friedel Sch.	12,5	118	83	34,75	18 „	
56	Eleonore H.	12,3	161,12	88	45,7	22 „	
57	Josef A.	11,09	131,9	85	38,7	24 „	
58	Lisette B.	11,9	146	88	39,3	24 „	
59	Marianne G.	12,6	124	92	33,95	24 „	
60	Waldemar Pf.	11,6	140,5	88	36,59	33 „	

Nr.	Name	Körpergewicht in kg	Volumen des Herzens in ccm	Körpergröße in cm	Herzfläche in qcm	Alter	Bemerkung
61	Hans M.	12,1	129	86	35,6	3 Jahre	
62	Ludwig B.	13	128,4	86	37,7	3 „	
63	Manfred E.	14,1	163,9	94	43,4	3 „	
64	Lieselotte M.	14,6	132	94	41,9	3 „	
65	Maria M.	15,6	165,9	95	46,8	3 „	
66	Luzian M.	13,5	111,5	90	33,4	$3^1/_4$ „	
67	Kathi H.	12,8	139,4	96	40	$3^1/_2$ „	
68	Therese W.	17,2	157	102	46,9	$3^1/_2$ „	
69	Gertrud W.	15,5	138,2	94	43,9	$3^3/_4$ „	
70	Ernst M.	16	178,1	102	48,7	$3^3/_4$ „	
71	Ernst V.	16,8	163	98	42,7	$3^3/_4$ „	
72	Otto M.	12,5	135,5	92	34,7	4 „	
73	Rosa, L.	13,1	121	99	37,8	4 „	
74	Adolf E.	14,3	123,9	96,5	38,5	4 „	
75	Alfred M.	15,2	179,7	100	45,3	4 „	
76	Marianne Sch.	15,5	152,4	100	48.4	4 „	
77	Elfriede B.	15,7	143,9	96	43,8	4 „	
78	Ludwig R.	16	169	108	49,6	4 „	
79	Gertrud M.	12,7	179	112	48,2	$4^1/_4$ „	
80	Hannelore K.	14.6	176	108	47	$4^1/_2$ „	
81	Katarine Sch.	17.7	147	107	44	$4^1/_2$ „	
82	Renate L.	13.22	146	99	38.65	$4^3/_4$ „	
83	Elfriede K.	14,9	115	102	42,9	$4^3/_4$ „	
84	Ernst D.	16,1	224	102	49,5	5 „	
85	Ernst K.	17,5	244	103	57,8	5 „	
86	Rudi H.	18,3	256	107	57,2	5 „	10. 12. 32 Endocarditis lenta mitralis Insuffizienz + Stenose
87	Rudi H.	17,4	292	107	57,2	5 „	30. 12. 32
88	Elisabeth V.	17,2	490	113	90,25	5 „	Endokarditis
89	Hans R.	20,2	262	119	76	6 „	
90	Horst R.	23,7	216	118	57,2	6 „	
91	Anneliese H.	18,2	171,4	110,4	44,7	$6^1/_2$ „	
92	Anneliese R.	22	527	106	106	6 „	Endokarditis bei Polyarthritis, Mitralinsuffizienz
93	Johann N.	16,7	190	113	53,9	7 „	
94	Gertrud H.	28,1	301	125	63,85	7 „	
95	Julius W.	18,2	178	115	45,12	$7^1/_4$ „	
96	Magda N.	16,5	209	111	45	$7^1/_2$ „	
97	Bernhard K.	21,1	244	115	60,05	$7^1/_2$ „	
98	Eveline F.	21,6	233,5	124	65	$7^1/_2$ „	
99	Hilde B.	23,3	236	128,5	57,8	$7^1/_2$ „	
100	Marta Sch.	23,6	223,2	129	50,6	$7^3/_4$ „	
101	Lutz R.	18,8	242	111	55,8	7 „	Mitralinsuffizienz
102	Philipp B.	20	268	119	66,4	7 „	Mitralinsuffizienz
103	Hans L.	21,1	649	122	102,9	$7^3/_4$ „	Endocarditis lenta
104	Hans L.	21,6	845	124	118,3	8 „	
105	Maria A.	19,5	228,5	118	51,8	8 „	Mitralinsuffizienz + Stenose
106	Marta K.	22,5	279	126	66,2	8 „	
107	Elisabeth K.	24,3	243	119	57,5	8 „	
108	Melitta K.	24,9	279	126	61,5	8 „	

Nr.	Name	Körpergewicht in kg	Volumen des Herzens in qcm	Körpergröße in cm	Herzfläche in qcm	Alter	Bemerkung
109	Walter M.	26,7	269	123	62	8 Jahre	
110	Rita Z.	23	280	126	71	$8^1/_2$ „	
111	Hans H.	26,3	283	118	62	$8^1/_2$ „	
112	Anna H.	25	214,9	132	55,9	9 „	
113	Willi M.	26,5	283	131	68	9 „	
114	Grete M.	28,1	292	130	66,6	9 „	
115	Alois F.	37,3	304,2	143	66,3	$9^1/_2$ „	
116	Wiltrud R.	27,7	396	127	75,8	9 „	Mitralinsuffizienz
117	Irmgard L.	23,2	249,9	120	57,49	10 „	
118	Franz W.	24,1	232,2	130	57,7	10 „	
119	Marga Sch.	24,7	247	120	68,7	10 „	
120	Franz W.	26,4	277	130	58,2	10 „	
121	Regina Ch.	27,4	237	130,5	57,9	10 „	
122	Alfons Sch.	30	286	135	69,9	10 „	
123	Annelie W.	30,3	265,9	138	59,43	10 „	
124	Robert W.	30,8	276,5	139	61,9	10 „	
125	Frieda T.	34,3	255,4	133	58,7	10 „	
126	Willibald B.	34,6	330	145	71	10 „	
127	Auguste R.	22,4	162,7	122	45,5	11 „	
128	Karl Sch.	28,9	265	138	61	11 „	
129	Karl K.	30,0	344	137	82	11 „	
130	Maria D.	33,1	301	136	69,4	11 „	
131	Rita W.	40,4	310	144	80,3	$11^1/_2$ „	
132	Fritz H.	40,6	426	135	95,2	$11^1/_2$ „	
133	Eduard E.	30,0	360	139	81,4	12 „	
134	Richard M.	54	581	151	146,5	$12^1/_2$ „	Adipositas
135	Ludwig Sch.	31,5	962	131	92,5	12 „	Aortenstenose u. Insuffizienz
136	Ernst Sch.	41,1	568	151	86	12 „	Mitralinsuffizienz
137	Leni B.	26,7	289	135	70,6	13 „	
138	Heinrich K.	30,6	328,8	140,5	71,6	13 „	
139	Maria B.	34,1	291	141	66,2	13 „	
140	Thekla Sch.	47	300	154,5	70	13 „	
141	Ludwig G.	47,2	361	149	78,7	13 „	
142	Elfriede M.	46,6	409	153	85,4	$13^3/_4$ „	
143	Frieda Sch.	39,3	356,5	148	87,6	14 „	
144	Gretel B.	49	355	161	78,2	14 „	
145	Hugo P.	77,7	550	158	92,8	14 „	Adipositas

Wenn man die Zahlenreihe verfolgt, so muß man im allgemeinen feststellen, daß die Größe des Herzvolumens innerhalb eines Altersabschnittes in erster Linie von dem Körpergewicht abhängt. Außerdem wird es scheinbar noch durch die Körpergröße beeinflußt. Bei ansteigendem Alter nehmen die Werte der Herzvolumina zweifellos zu. Wenn man nun verschiedene Altersabschnitte untereinander vergleicht, so kann man sehen, daß in vielen Fällen das Herzvolumen im höheren Alter dem des niedrigeren gleich ist, wenn die beiden, die man vergleicht, ungefähr dasselbe Körpergewicht haben und ihre Alters- und Körpergrößenunterschiede nicht allzusehr ausgeprägt sind.

Freilich muß man zugeben, daß in der Reihe Fälle vorkommen, die sich von den anderen unterscheiden und deren Verhalten man nicht

durch Verschiedenheiten im Körpergewicht sowie Größe und Alter erklären kann. Zudem möchten wir bemerken, daß gerade das Körpergewicht im Kindesalter selbst innerhalb eines kurzen Zeitabschnittes nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen ist. Auch darauf möchten wir hinweisen, daß das Längenwachstum sowie das Wachstum der Organe, so auch das des Herzens nicht immer kontinuierlich, sondern gar oft ausgesprochen periodisch ist. Außerdem müssen wir die Verschiedenheiten, die konstitutionell bedingt sind und die wir wenigstens heute noch nicht zahlenmäßig ausdrücken können, uns vor Augen halten.

Auffallend groß sind die Unterschiede zwischen den Herzkranken und den gleichgewichtigen Altersgenossen. Und zwar ist es gleichgültig, ob es sich um angeborene oder erworbene Herzfehler handelt. Ihr Herzvolumen kann das Doppelte, ja das Dreifache dessen betragen, das die gleichgewichtigen gesunden Altersgenossen haben.

Ähnliche Zahlen hat auch schon *Lehmkuhl* veröffentlicht, die er mittels der *Rohrer*schen Formel aus Sagittal- und Frontalaufnahmen des Herzens errechnet hat. Es ist interessant festzustellen, daß trotz der Verschiedenheit der angewendeten Methoden seine Zahlen im Vergleich mit den unserigen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen.

Wir sind uns dessen bewußt, daß man aus den vorliegenden Fällen noch keine bindenden Schlüsse ziehen kann, da sie an Zahl noch zu gering sind. Wir möchten auch nur auf die Brauchbarkeit der Methode hinweisen und zu weiteren Untersuchungen anregen.

Literaturverzeichnis.

Bernuth, v.: Fortschr. Röntgenstr. **42** (1930). — *Dietlen* u. *Schall:* Handbuch der Röntgendiagnostik und Therapie im Kindesalter von *Engel* u. *Schall.* — *Geigel:* Zit. nach *Dietlen* u. *Schall.* — *Groedel:* Zit. nach *Dietlen* u. *Schall.* — *Hecht:* Jb. Kinderheilk. **133** (1931). — *Kahlstorf:* Fortschr. Röntgenstr. **45**, H. 2 (1932). — Klin. Wschr. **12**, 262 (1933). — *Kirsch, O.:* Zit. nach *Dietlen* u. *Schall*, Handbuch der Röntgendiagnostik und Therapie im Kindesalter von *Engel* u. *Schall.* — *Lehmkuhl:* Jb. Kinderheilk. **123** (1929). — *Lysholm:* Zit. nach *Kahlstorf.* — *Moritz:* Fortschr. Röntgenstr. **38**, 993 (1928). — *Palmieri:* Zit. nach *Kahlstorf.* — *Rohrer:* Zit. nach *Kahlstorf.* — *Schatzki:* Zit. nach *Kahlstorf.*

Würzburg, Univ.-Kinderklinik.

Die Erythroblastosen im Kindesalter.[1]

Von

Heinrich Lehndorff-Wien.

(*Eingegangen am 31. Mai 1934.*)

Erythroblastose ist ein den Kinderärzten noch ziemlich unbekannter Begriff. In den Lehrbüchern der Pädiatrie wird man das Wort vergeblich suchen und in den hämatologischen Werken auch nicht viel darüber finden. *Erythroblastose* bedeutet eine systematische Wucherung, eine Primärerkrankung des erythropoetischen Gewebes; es ist ein Analogon zu den *Leukoblastosen*, den universellen Hyperplasien des myeloiden und lymphatischen Gewebes, den Leukämien. Das anatomische Substrat bildet eine hyperplastische Wucherung des Knochenmarkes und Entwicklung von Blutneubildungsherden in Leber, Milz und anderen Organen, wobei überall die *Erythropoese* dominiert; im Blute muß sich dies ausprägen durch große Mengen jugendlicher kernhaltiger Vorstufen der Erythrocyten, eben der *Erythroblasten*. Während die Leukämien allgemein bekannte, klinisch gut definierte Affektionen darstellen, kannte man ihr Pendant — die *Erythraemien* — bis vor kurzem überhaupt nicht; noch *Pappenheim* leugnete die Existenz einer isolierten Erythroblastenproliferation. Eine gemeinsame Wucherung und ein Mitreagieren des einen Systems bei Proliferation des anderen ist selbstverständlich häufig; so erscheinen bei Leukämien Normoblasten oft in auffallend großer Anzahl im Blute und umgekehrt begleiten Myelocyten die Blutkrisen. Im Kindesalter gilt das Erscheinen von kernhaltigen roten Blutkörperchen als nichts Außergewöhnliches: In jedem Neugeborenenblute findet man sie in den ersten 2—3 Lebenstagen; bei der Reparation nach Blutverlusten oder nach hämolytischen Anfällen erscheinen sie reichlich, zuweilen in erstaunlicher Massenhaftigkeit. Aber bei all diesen Zuständen ist das Auftreten von Normoblasten ein Akzidens, eine *passagere Reaktion*, nicht etwas Persistentes und vor allem nichts Irreversibles, was ja schon in der Bezeichnung „Blutkrise" ihren Ausdruck findet. Daß die Systemaffektionen des erythropoetischen Systems so viel geringeres Interesse gefunden haben als die des leukopoetischen, liegt nur zum Teil in ihrer Seltenheit; der Hauptgrund wird wohl sein, daß hier, wie wir zu zeigen haben werden, so eigenartige Krankheitsbilder zustande kommen, daß der Gedanke an eine Erythroblastose zunächst ganz fernliegt.

In den letzten Jahren beginnt man sich nun auch für die *Erythropathien* zu interessieren; es waren vor allem italienische Forscher, die sich

[1] Vortrag gehalten in der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wien am 9. 5. 34.

mit diesem Problem beschäftigten, seitdem *di Guglielmo* eine *Systematik der Primärerkrankungen des erythropoetischen Gewebes* aufgestellt hat. Er beschreibt eine *einfache Hyperplasie*, bei der die Zellreifung nicht gehemmt ist und typische Normoblasten im Übermaß produziert werden; diese Form ist die anatomische Grundlage der *Polycythaemia rubra*. Davon zu unterscheiden ist jene Hyperplasie des erythropoetischen Systems, bei der die Entwicklung zu reifen Blutzellen gehemmt ist und beim unreifen Erythroblasten stehen bleibt. Meist ist hiebei das gesamte hämatopoetische System befallen und es erscheinen neben jugendlichen und atypischen Entwicklungsformen der Erythrocyten auch solche der Leukocyten: das ist ein *leukämischer Prozeß*, eine Variante mit einer besonders betonten Erythroblastenvermehrung im Blute. *Ferrata* nennt diese Form *Erythroleukämie*; sie dürfte identisch sein mit der Anémie splénique myéloide von *Vaquez* und *Aubertin*.

Eine selbständige Gruppe bilden die *isolierten Hyperplasien des erythropoetischen Systems*, jener Krankheitsbilder, die uns heute interessieren sollen; diese nennt *di Guglielmo* in Analogie zu den Leukämien: *Eritremien*. Das klinische Bild für die *akute Verlaufsform* haben *di Guglielmo* und andere italienische Forscher festgelegt: plötzliches fieberhaftes Erkranken mit profunder Anämie, großem Leber- und Milztumor; starke Normoblastose im Blut und in den Geweben, stets tödlich endend. Diese Form stellt sozusagen das *rote Pendant zur weißen akuten Leukämie* dar. Bis auf einen betrafen alle bisher beschriebenen Fälle Erwachsene; die eine Ausnahme war ein Neugeborenes mit *Icterus gravis*, wo 95% aller kernhaltigen Zellen im Blute Erythroblasten waren.

Gleichfalls von italienischen Autoren wurde in den letzten Jahren eine eigenartige mehr chronisch verlaufende Anämie beschrieben; eine progrediente Blutarmut mit großem Milztumor und massenhaften Kernhaltigen im Blute, die bei älteren Säuglingen und Kleinkindern vorkommt und im klinischen Bilde fast völlig der Anaemia pseudoleucaemica infantum gleicht. Wegen des ausgesprochen familiären Vorkommens wird das Leiden *Anaemia splenica a carratere familiare* genannt.

Auf anderem Wege, nicht von klinisch-hämatologischen Beobachtungen her, wie die italienischen Forscher, sondern auf Grund auffallender Obduktionsbefunde kam der deutsche Pathologe *v. Gierke* zur Aufstellung des Krankheitsbegriffes der *fetalen Erythroblastose*. Man wußte wohl schon vor ihm von lebensunfähigen Kindern, die durch *universelle Wassersucht* entstellt, tot geboren werden oder nach wenigen Stunden sterben, und seit *Schridde* war es bekannt, daß das Blut in solchen Fällen überschwemmt ist von vielen tausenden kernhaltigen Elementen, von denen die meisten Erythroblasten sind. Da es sich um lebensunfähige Feten handelte, schenkten ihnen die Kinderärzte nicht viel Interesse; es waren klinische Raritäten, hämatologische Besonderheiten, ohne praktische Bedeutung. Durch den Nachweis der

Erythroblastenwucherung in der mächtig tumefizierten Leber und Milz hat *Gierke* überzeugend dargelegt, daß das Wesen der Affektion eine *fetale Blutkrankheit* ist, für die er, da es sich im wesentlichen um eine Wucherung des erythroblastischen Systems handelte, den Namen *Erythroblastose* wählte, den *Rautmann* 1912 geprägt hatte. Jene seltenere Variante, wo das myeloische Gewebe an der Wucherung mitbeteiligt ist, nannte er *Erythroleukoblastose*. Ein großer Fortschritt wurde dann gewonnen, als *Gierke* später zeigen konnte, daß noch eine andere, gleichfalls nur beim Neugeborenen vorkommende Rarität, die *familiäre schwere Gelbsucht*, die gleichen histologischen Veränderungen aufweist und daher ebenso wie die fetale Wassersucht als Manifestation einer in utero entstandenen Blutkrankheit anzusehen ist. Die Zusammengehörigkeit der beiden Affektionen ist seither von vielen Beobachtern bestätigt worden. In letzter Zeit haben Arbeiten amerikanischer Autoren es wahrscheinlich gemacht, daß es noch eine dritte klinische Form der fetalen Erythroblastose gibt; es ist das die *angeborene Anämie*, und zwar jene Variante, die durch die großen Mengen von Erythroblasten im Blute gekennzeichnet ist *(Diamond, Blackfan* und *Baty)*.

Die wesentlichste Förderung des Erythroblastoseproblems ging von dem amerikanischen Pädiater *Cooley* aus. Beim Studium der splenomegalen Anämien im Kindesalter kam er und seine Mitarbeiter dazu, eine Gruppe als besonderen Typus abzusondern. Sie ist hämatologisch gekennzeichnet durch schwere Anämie mit Massen von Erythroblasten; klinisch neben großem Leber- und Milztumor durch eine Fülle ganz eigenartiger Symptome: eine mongoloide Facies, ein schmutziggelbes Hautkolorit, Skeletveränderungen und Rassegebundenheit. Die *Cooley*sche „*Erythroblastenanämie*" ist zweifellos ein selbständiges Krankheitsbild, nicht nur eine besondere Blutreaktion. Die weitgehende Ähnlichkeit der Kardinalsymptome der *Cooley*schen Krankheit mit denen der *Jaksch*schen Anaemia pseudoleucaemica hat bereits Anlaß gegeben, die Ansichten über die Pathogenese dieser vielumstrittenen Blutkrankheit zu revidieren und ihre Zugehörigkeit zu den Erythroblastenkrankheiten zu diskutieren.

Es gibt also eine ganze Anzahl von Krankheiten, denen folgende klinische Trias gemeinsam ist: *Anämie, Hepatosplenomegalie* und *Bluterythroblastose*. Alle sind schwere Leiden mit meist tödlichem Ausgang; bei allen findet man die gleiche, bei den einzelnen Formen nur quantitativ variierende, anatomische Grundlage: ein *hyperplastisches Knochenmark mit überwiegender Beteiligung der Erythropoese, in- und extensivste Blutneubildung vor allem in der Leber und Milz.*

Diese Affektionen möchte ich nun zusammenfassen und nach dem imponierendsten Symptom, der Blutveränderung, *Erythroblastosen* oder noch lieber „*Erythroblastenkrankheiten*" nennen. Die beim Neugeborenen vorkommenden Formen heißen allgemein seit *Gierke fetale Erythro-*

blastosen; die mit dem gleichen Blutbilde und den gleichen Organveränderungen einhergehenden Zustände bei älteren Säuglingen und bei Kleinkindern möchte ich den fetalen Formen anschließen und für diese Gruppe die Bezeichnung *infantile Erythroblastosen* vorschlagen. Zu diesen gehört vor allem der *Cooley*sche Typ der *Erythroblastenanämie*; die *Eritremia splenica infantilis* der Italiener halte ich für eine identische Krankheit, also für eine Erythroblastose des Kindesalters, und schließlich hoffe ich erweisen zu können, daß manche Fälle von *Anaemia pseudoleucaemica Jaksch* Erythroblastenanämien sind.

Eine Übersicht über die mit Erythroblastose im Blute einhergehenden Affektionen zeigt folgendes Schema.

Erythroblastenkrankheiten.

I. Fetale Erythroblastosen. 1. Hydrops fetus universalis. 2. Icterus neonatorum gravis. 3. Anaemia neonatorum congenita.

II. Infantile Erythroblastosen. 1. Anaemia erythroblastica *Cooley*. 2. Eritremia splenica familiaris der *Italiener*. 3. Anaemia pseudoleucaemica *Jaksch*.

Bei der Fülle der Probleme und Fragen, die sich bei Besprechung dieser zum Teil noch viel umstrittenen Krankheitsbilder ergeben, muß ich mich im Rahmen meines Vortrages auf das Prinzipielle beschränken; die Klinik soll durchaus im Vordergrund stehen und hämatologische Spezialfragen sollen möglichst zurücktreten. Ich bin mir bewußt, daß die Darstellung etwas einseitig und subjektiv gefärbt erscheinen muß, wenn ein spezielles Symptom, in diesem Falle die Erythroblastose, in den Mittelpunkt der Darstellung gestellt wird.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sei die *Blutalteration* nur einmal kurz geschildert, da sie bei allen Erythroblastenkrankheiten in gleicher Art nachweisbar ist. Eine Besprechung ist notwendig, um einige Irrtümer richtig zu stellen, die mit einer gewissen Regelmäßigkeit in den mitgeteilten Krankengeschichten wiederkehren. Das, was die Eigenart des Blutbildes ausmacht und beim Anblick so imponierend wirkt, ist die Menge der Erythroblasten; es sind zum großen Teil die bekannten Normoblasten mit dem kleinen, grobbalkigen oder pyknotischen Kern und acidophilen Protoplasma, manche Zellen mit Mitosen, andere mit Kernzerfall, Rosettenformen usw.; von hier führt eine fortlaufende Reihe hinauf zu den jüngeren Vorstufen, zu größeren Zellen von lymphoidem Habitus mit großen Kernen, von etwas zarterer Struktur und basophilem Plasma. Diese Formen als jugendliche Vorstufen roter Blutkörperchen zu agnoszieren, macht sogar erfahrenen Hämatologen zuweilen Schwierigkeiten; es ist daher kein Wunder, daß sie so oft als Lymphocyten angesehen und als solche gezählt wurden. Immer findet man auch ganz große Formen von kernhaltigen roten Blutkörperchen, deren Deutung noch schwieriger ist. Einen kernhaltigen Erythrocyten als Megaloblasten

anzusprechen, nur weil er sehr groß ist, weil man den Begriff zu wörtlich nimmt, geht nicht an. *Naegeli, Kato* und *Downey* u. a. Hämatologen kämpfen für die Ansicht, daß Megaloblasten *nur* im frühen Fetalleben und bei der *Biermer*schen Anämie vorkommen und daß bei den erythroblastischen Kinderanämien immer nur Zellen der normoblastischen Generation und nie solche der megaloblastischen Reihe erscheinen. In dieser Fassung gehen diese Autoren wohl zu weit; Megaloblasten kommen, wenn auch spärlich bei Kinderanämien vor. Die großen jugendlichen Formen der kernhaltigen Roten kann man *Makroblasten (Naegeli)* oder *Makronormoblasten,* die noch jüngeren *Proerythroblasten (Ferrata)* nennen. Wenn auf der Höhe der Erkrankung das Blut mit hunderttausenden Erythroblasten verschiedenster Gestalt überschwemmt ist, hat man wirklich oft den Eindruck, das sei gar kein Blut, sondern ein Knochenmarkausstrich. Die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen kann ganz außerordentlich hoch sein, Zehntausende sind es gewöhnlich, mehrere Hunderttausend im Kubikmillimeter sind keine Seltenheit.

Nach dieser kurzen hämatologischen Einleitung sollen zunächst die Erythroblastosen beim Neugeborenen besprochen werden. Es mag im ersten Augenblick befremdend erscheinen, daß drei im klinischen Aspekte toto coelo verschiedene Affektionen zusammengehören sollen: eine universelle *Wassersucht,* eine intensivste *Gelbsucht* und eine schwere *Bleichsucht.* Und doch ist heute kein Zweifel über die engste Zusammengehörigkeit mehr möglich.

Am frühesten wurde das Wesen der Krankheit beim *Hydrops fetus universalis* erkannt. Über das klinische Bild ist nicht viel zu sagen. Aus der Anamnese erfahren wir, daß die Mütter während der Schwangerschaft öfters Albuminurie mit Ödemen gezeigt haben, daß die Placenta oft besonders groß, das Fruchtwasser reichlich, manchmal gelblich tingiert gefunden wurde. Die Kinder werden als Monstra geboren, grotesk entstellt durch eine hochgradige Gedunsenheit, infolge reichlicher Flüssigkeitsansammlung im Unterhautzellgewebe. Das Abdomen ist mächtig aufgetrieben, zum Teil durch den Ascites, hauptsächlich aber durch die hochgradige Schwellung von Leber und Milz. Die Kinder kommen entweder tot zur Welt oder sterben nach einigen Stunden, keines überlebt den 2. Tag. Man kennt Familien, wo mehrere Kinder nacheinander als lebensunfähige ödematöse Monstra geboren wurden. Blutbefunde in vivo zu machen, hatte man noch nicht oft Gelegenheit; wo diese ausgeführt wurden, bot sich das Bild einer enormen Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen. So berichtet z. B. *Salomonsen* über 123 700 kernhaltige Blutzellen im Kubikmillimeter, davon 60 600 Erythroblasten.

Das weiße Blutbild ist nicht in allen Fällen gleich; fast immer sind Myelocyten und Myeloblasten in größerer Menge vorhanden. Wenn diese neben den Erythroblasten ganz besonders vermehrt sind, so entsteht

eine Mischform, die *Gierke Erythroleukoblastose* nennt. Dann gibt es noch seltenere Fälle von *isolierter* Wucherung des leukoblastischen Gewebes; diese gehen in der Literatur als *angeborene Leukämie.*

Bei der Obduktion fiel in einzelnen Fällen die gelbliche Tingierung der Flüssigkeit in den Pleurahöhlen und im Bauchraum auf. Die histologische Untersuchung zeigt in der Leber eine gänzlich veränderte Struktur; sie ist durchsetzt von zahllosen Zellhäufchen hämatopoetischen Gewebes, überwiegend aus Erythroblasten bestehend; ferner findet sich, in den einzelnen Fällen in wechselnder Menge, eisenhaltiges Pigment in den Parenchym- und Reticulumzellen. In der Milz sind Pulpa und Sinus von demselben erythromyeloischen Gewebe dicht erfüllt.

Die Theorien, die das Wesen und die Entstehung der Erythroblastose beim Hydrops congenitus zu erklären versuchen, lassen sich in 2 Gruppen teilen. Die eine hält die *Blutveränderung für etwas Sekundäres*, deutet sie als Ausdruck einer exzessiven Reparation nach einer hämolytisch-destruktiven Anämie *(Schridde)*. Da nun in vielen Fällen von Hydrops eine Anämie oder Zeichen eines gesteigerten Blutzerfalles nicht nachweisbar sind, nehmen die meisten Autoren jetzt eine *primäre pathologische Wucherung des erythropoetischen Gewebes an.* (*Rautmann, Gierke, Ku und Li, Salomonsen* u. a.). Welche Noxe im Fetalleben auf die Blutbildungsorgane einwirkt, wissen wir nicht; es können infektiöse Faktoren sein, Stoffwechselgifte von der kranken Mutter her, oder Schwangerschaftstoxine.

Auch die Frage nach der Entstehung der mächtigen Flüssigkeitsergüsse wurde diskutiert; Schädigung der Kapillaren durch das anämische oder erythroblastische Blut und daraus resultierende abnorme Durchlässigkeit oder eine Dekompensation des Herzens, das tatsächlich oft hypertrophiert gefunden wird, oder schließlich Erkrankung des reticuloendothelialen Gewebes, parallel mit der des hämatopoetischen Parenchyms.

Wir wollen fürs erste das Unbefriedigende dieser Hypothesen feststellen und Förderung der Erkenntnis von dem Studium einer zweiten fetalen Krankheit erwarten, die gleichfalls in den ersten Lebenstagen imponierend in Erscheinung tritt, dem *Icterus neonatorum gravis.*

Das klinische Bild der malignen Gelbsucht der Neugeborenen war den Kinderärzten seit langem bekannt: man wußte von Familien, wo nacheinander ein Neugeborenes nach dem andern in gleicher Weise erkrankte; die Kinder kamen entweder ikterisch zur Welt oder es trat in den ersten Lebensstunden Gelbsucht auf, die sich rasch zu intensivster Verfärbung der Haut und der Schleimhäute steigerte und nach wenigen Tagen unter zunehmender Benommenheit und schweren Allgemeinerscheinungen, Bewußtseinsstörung oder Krämpfen zum Tode führte. Immer war dabei die Leber und Milz beträchtlich vergrößert.

In der Zeit vor der Entdeckung der hämatologischen und histologischen Veränderungen sah man in dem *Icterus neonatorum gravis* entweder eine besonders schwere Verlaufsform des physiologischen Icterus neonatorum *(Ibrahim, Yllpö, Pfannenstiel)* oder eine eigenartige

Manifestation einer frühen Säuglingssepsis *(Knoepfelmacher, Thorling)* oder eine Intoxikation in utero durch Schwangerschaftstoxine.

Mit dem Nachweis der imposanten Erythroblastose im Blute und in den Organen erschien die Pathogenese in einem neuen Lichte. Seitdem *Gierke* 1921 bei einem Neugeborenen mit Icterus gravis zum erstenmal die charakteristische Blutveränderung festgestellt hatte, ist diese in jedem Falle gefunden worden, wo danach gesucht wurde. Die *Blutveränderung ist ein obligates Symptom* geworden *(Kleinschmidt)*. Genau wie bei der angeborenen Wassersucht ist sie charakterisiert durch große Massen von kernhaltigen roten Blutkörperchen; es sind immer viele Tausende im Kubikmillimeter; 30—50%, manchmal sogar 70% aller kernhaltigen Zellen sind Erythroblasten. Auf je 100 Leukocyten zählte man 50, 100, ja 200 und mehr kernhaltige Erythrocyten; 5% aller roten Blutkörperchen können kernhaltig sein. In solchen extremen Fällen will man beim ersten Anblick kaum glauben, ein Menschenblut vor sich zu haben. Wieder findet man von reifen alten Normoblasten mit kleinem pyknotischen Kern alle Zwischenstufen bis zu großen jungen Erythroblasten mit basophilem Protoplasma.

Nach den neueren Erfahrungen scheint beim Icterus neonatorum gravis eine Kombination von Stauungs- und hämolytischem Ikterus vorzuliegen. Das Blutserum ist stets sehr bilirubinreich, reagiert nach *van den Bergh biphasisch*, gibt sowohl direkt als indirekt positive Reaktion.

Die post-mortem Befunde bestehen in ausgebreiteten Blutneubildungsherden in den Organen, vor allem in der Leber und Milz, mit ganz besonderem Hervortreten der Erythropoese, daneben reichlich Eisen- und Gallenpigment. Es finden sich also beim Icterus gravis congenitus die gleichen Blutbefunde und dieselben Organveränderungen, wie beim Hydrops universalis. Eine Zeitlang hat man wegen der zu großen Divergenzen im klinischen Bilde nähere Beziehungen abgelehnt: nun brachten aber die letzten Jahre eine erdrückende Fülle von Beobachtungen, welche alle die Zusammengehörigkeit erwiesen. Die überzeugendste Tatsache ist das *abwechselnde Vorkommen von maligner Gelbsucht und von Wassersucht nacheinander bei Neugeborenen derselben Eltern*; es ist dies ein viel zu häufiges Ereignis, als daß man ein zufälliges Zusammentreffen annehmen könnte, noch dazu von zwei Affektionen, von denen jede eine Rarität ist *(Gierke, Plaut, de Lange, Salomonsen, Diamond, Blackfan* und *Baty* u. v. a.).

Ehe wir weitere Beweise dafür erbringen, daß Icterus congenitus und Hydrops universalis nur *verschiedene Manifestationen derselben Krankheit* sind, soll noch eine dritte Erscheinungsform besprochen werden, die ich in Übereinstimmung mit amerikanischen Autoren auch in den Formenkreis der fetalen Erythroblastose einbeziehen möchte[1]. Es ist

[1] Anmerkung bei der Korrektur: In einer eben erschienenen Arbeit Jb. Kinderheilk. **142**, 255 (1934) vertritt *C. de Lange* die gleiche Ansicht.

dies die *Anaemia gravis neonatorum*, auch *idiopathische* oder *kongenitale Anämie der Neugeborenen* genannt. Als *idiopathische* Neugeborenenanämie dürfen nur jene Fälle anerkannt werden, wo die Blutarmut im Momente der Geburt schon vorhanden war, oder in den allerersten Lebenstagen sich entwickelte, wo ferner Hämorrhagien nach Geburtstraumen, Infekte, speziell angeborene Lues oder andere anämisierende und das Mark irritierende Noxen ausgeschlossen werden können. Von solchen klinisch und hämatologisch sichergestellten Neugeborenenanämien gibt es nicht viele. *Stransky* hat kürzlich alle Fälle kritisch beleuchtet und gezeigt, daß zwei prinzipiell verschiedene Zustände das Bild der Neugeborenenanämien erzeugen können. Die eine, häufigere Form ist durch *negative* Zeichen charakterisiert: klinisch durch das Fehlen des Leber- und Milztumors, hämatologisch durch die Geringfügigkeit der Reparationserscheinungen: bei starker Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl nur wenige Normoblasten und Reticulocyten. Diese — in morphologischem Sinne — *aregeneratorische Anämie* zeigt gute Heilungstendenz; es kann sich daher nur um eine *passagere Störung der Erythropoese* handeln; ein Insuffizientwerden der hämatopoetischen Organe im Momente ihrer besonderen Inanspruchnahme bei der Reakklimatisation und Adaption an das extrauterine Leben.

Diesen gegenüber stehen die schweren Anämieformen, mit wesentlich schlechterer Prognose. Zum klinischen Bild gehört hier unbedingt ein Leber- und Milztumor und eine stärkere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Im Blute die heute schon wiederholt geschilderten Veränderungen: viele Tausende kernhaltige Rote aller Art, Normo- und Makroblasten. Post mortem in Leber und Milz unzählige Blutbildungsherde.

Von allen 3 Formen ist die kongenitale Anämie am wenigsten erforscht. Es fehlen genaue fortlaufende Untersuchungen vom Momente der Geburt an und es ist bei manchem der mitgeteilten Fälle nicht zu entscheiden, ob die Anämie von Anfang bestanden oder sich erst allmählich, als Folgezustand nach abgelaufenem Ikterus entwickelt hat.

Wir würden das Problem der fetalen Erythroblastose besser verstehen, wenn die Frage nach der *Entstehung der Blutveränderung* Beantwortung gefunden hätte. Schärfer gefaßt, ob die Erythroblastose im Blute auf Grund einer Anämie zustande kommt, oder ob letztere erst infolge der erythroblastischen Veränderungen sich entwickelt. Ist die Grundlage dieser Affektionen eine *Anämie*, dann ist die Erythroblastenvermehrung im Blute und in den Organen nichts anderes als eine *Reaktion*, in ihrer Eigenheit wohl von besonderem klinischen und hämatologischen Interesse, aber dem Wesen nach nur der Ausdruck einer stürmischen Reparation, deren Übermaß aus den Besonderheiten der fetalen Blutbereitungsorgane erklärt werden kann. Das Wesen dieser fetalen Blutkrankheiten wäre eine Anämie von hämolytischen Charakter, toxisch-infektiösen Ursprungs, durch Stoffwechselgifte oder Schwangerschaftstoxine hervorgerufen.

Nun gibt es eine Anzahl von Beobachtungen, wo bei Icterus gravis und bei Hydrops universalis in den ersten Lebenstagen gar keine oder keine nennenswerte Anämie bestand, aber die Bluterythroblastose und die gleichen Wucherungen in Leber und Milz sehr ausgeprägt vorhanden waren. Zur Erklärung solcher Fälle scheint die Annahme einer primären Anämie gezwungen und jene Theorie aussichtsreicher, die in der *Erythroblastose das Primäre* sieht. Sie nimmt an, daß infolge einer *besonderen Alteration des Knochenmarkes* Erythroblasten im Übermaß gebildet und in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Diese sind zum mindesten nutzlose Elemente; denn unreife Erythroblasten werden wohl nicht die Funktionen der ausgereiften kernlosen roten Blutkörperchen erfüllen können. Sie sind blutfremde, und wahrscheinlich auch funktionsuntaugliche Zellen, deren sich der Organismus durch gesteigerte Zerstörung und forcierte Hämolyse rasch zu entledigen sucht. Da nun die zentralen Bildungsstätte infolge ihrer besonderen Alteration wieder nur unausgereifte, zum raschen Untergang bestimmte Zellen liefern können, so wird schließlich daraus eine immer schwerer werdende Anämie resultieren müssen.

Was das *Wesen der Abartung der Blutbildungsorgane* ist, der zufolge sie nicht imstande sind die Erythrocyten voll ausreifen zu lassen und erst in entkerntem Zustande abzugeben, wissen wir nicht. Das Moment der *Familiarität,* das für alle Erythroblastenkrankheiten charakteristisch ist, weist mit Entschiedenheit auf eine *konstitutionelle Bedingtheit* hin. Noch mehr als bei den fetalen Typen erscheint eine derartige Annahme überzeugend bei den Erythroblastosen der älteren Kinder zu sein, die in ihrem Wesen und Verlauf weitgehend der familiären hämolytischen Anämie gleichen, die doch sicher konstitutionell bedingt ist.

Zwei Momente werden der Annahme dieser Hypothese Schwierigkeiten bereiten. Zunächst das Dogma, daß *Erythroblasten als junge Blutelemente immer als Zeichen einer besonderen Aktivität und Gesundheit des Markes* anzusehen seien; man wird sich erst an die Vorstellung gewöhnen müssen, daß sie auch etwas Pathologisches bedeuten können, und zwar besonders dann, wenn sie dauernd und in großen Mengen im Blute zirkulieren. Sie sind nicht immer nur Anzeichen von Reparationstendenz, sondern können auch *Signal einer abwegig gewordenen Erythropoese* sein. Vielleicht werden hämatologische Studien einmal auch einen *„Hiatus erythraemicus“* erweisen können.

Das zweite ist das Wort „Erythroblastose“; denn unwillkürlich assoziiert man mit „Leukoblastose“ und denkt an einen leukämieartigen Zustand, an eine schrankenlose, maligne Wucherung des erytropoetischen Systems. Diese Analogie heran zu ziehen, ist beim derzeitigen Stande unserer Kenntnisse noch verfrüht und es scheint mir zweckmäßiger, zunächst nur von *„Erythroblastenkrankheiten“* zu sprechen; dabei würde das dominierende und auffallendste Symptom im Namen Ausdruck finden.

Die *konstitutionelle Abartung* des Erythrocyten bildenden Apparates ist sicherlich *angeboren*. Man darf sich diese Alteration nicht so vorstellen, als wäre die Produktion normaler roter Blutkörperchen überhaupt nicht möglich. Sind doch auch bei anderen konstitutionellen Anämien nur ein kleiner Prozentsatz der zirkulierenden Zellen abnorm: Mikrocyten beim familiären Ikterus, Trepanocyten bei der Sichelzellenanämie. Sicher spielt die *Quantität der Schädigung* eine wichtige Rolle. Außerdem wird der *Zeitpunkt*, wann die Hemmung der Erythrocytenreifung und die Ausschwemmung von Erythroblasten einsetzt, für die Verschiedenheit der einzelnen klinischen Erscheinungsformen der fetalen Erythroblastose von Bedeutung sein.

Bei frühzeitiger intensiver Erkrankung sind die Feten lebensunfähig und kommen mit universellem Ödem zur Welt; ist die Erkrankung geringfügiger oder setzt sie später ein, dann ist Lebensfähigkeit gegeben und es wird sich eine Gelbsucht oder Anämie entwickeln.

Es ist eigentlich nicht zu verstehen, warum bei gleicher anatomischer Grundlage die fetale Erythroblastose unter so divergenten klinischen Bildern erscheint; als *Wassersucht*, als *Gelbsucht*, oder als *Bleichsucht*. Ich glaube die Erklärung darin zu finden, daß der Angriffspunkt der Noxe und die intensivste Schädigung jenes Organ trifft, das im antinatalen Leben (freilich in einer früheren Periode) eine dominierende Rolle bei der Blutbildung spielt: die *Leber*. Dieses größte und wichtigste Organ des Stoffwechsels der Frucht wird bei der Erythroblastosekrankheit in ihrem Aufbau völlig destruiert. Wie histologische Bilder zeigen, ist sie auf das Vielfache des Volumens vergrößert, alle Blutcapillaren sind von kernhaltigen Elementen vollgestopft, in jedem Spatium liegen zwischen den Leberzellbalken Haufen erythroblastischen Gewebes. Dadurch werden die Parenchymzellen verdrängt, aus dem Zusammenhang gerissen, sogar zur Atrophie gebracht. Schon der Wegfall eines großen Teiles des normalen Parenchyms muß eine schwere Schädigung aller Leberfunktionen zur Folge haben. Die Belastung, die normalerweise bei der Geburt infolge gesteigerten Erythrocytenzerfalles eine passagere Insuffizienz, den physiologischen Ikterus, hervorruft, muß bei der Erythroblastose eine außerordentliche Steigerung erfahren. Wenn sich eine weitgehende Kompression der Gallencapillaren infolge Zellwucherung mit einer gesteigerten Inanspruchnahme der Leberzellen beim massenhaften Zerfall von Erythroblasten kombiniert, wozu dann noch eine Blockierung der Leberzellen und des Reticuloendothels durch Gallen- und Eisenpigment kommt, dann versagen alle Funktionen und ein schwerer, maligner Ikterus ist die Folge. *Naegeli* sieht in dem dramatischen Ablauf des Icterus gravis ein katastrophales Versagen, betrachtet ihn als den Ausdruck einer hochgradigen, *foudroyanten hämolytischen Krise* bei Neugeborenen.

Der universelle *Hydrops* ist am einfachsten durch ein Insuffizientwerden der Leber zu erklären; nur ist es eine andere Partialfunktion die versagt, nämlich die Regulation des Wasserstoffwechsels.

In nachfolgender Tabelle soll versucht werden, die Beziehungen zwischen den 3 Manifestationen der Erythroblastosekrankheit beim Neugeborenen darzustellen.

Tabelle 1.

	Ödeme	Ikterus	Anämie	Leber	Milz	Erythroblasten	Plazenta	Krankheit der Mutter	Beginn der Krankheit	Prognose
Hydrops universalis	+++	öfters +	manchmal +	+++	+++	+++	hyperplastisch	sehr oft	angeboren	*letal*
Icterus gravis	öfters +	+++	oft +	+++	++	+++	wenig	selten	1.—2. Tag	*schlecht*
Anaemia congenita	selten ±	gelegentl. +	+++	++	++	++	+	nie	1. Woche	*relativ gut*

Bei jeder der 3 Affektionen sind die Kardinalsymptome, Leber- und Milztumor, massenhaft Kernhaltige im Blute, konstant vorhanden, aber in verschiedenem Ausmaße. Jede einzelne Form ist außerdem durch ein ganz besonderes Symptom ausgezeichnet, das bei den anderen Typen durch das ihnen eigene Zeichen verdeckt ist, aber nicht vollständig fehlt. So findet man beim Ikterus oft Ödeme am Skrotum und Handrücken und andererseits zeigt sich ein Subikterus bei der Wassersucht, wo das Fruchtwasser und die Höhlenergüsse gelb oder bräunlich verfärbt sind. Die Unterschiede sind eigentlich nur graduell. Quantitative Differenzen prägen sich auch in der Prognose aus: Hydrops universalis ist die schwerste Form: totgeborene Kinder oder eine auf wenige Stunden beschränkte Lebensdauer. Wesentlich besser sind die Ikterischen dran, von denen eine Anzahl geheilt werden kann. Die leichteste Form ist die kongenitale Anämie, wo ein großer Teil der Kinder völlig gesund wird. Von Bedeutung scheint der Zeitpunkt des Einsetzens der ersten klinischen Zeichen: Kinder mit Hydrops bringen das komplett entwickelte Krankheitsbild mit auf die Welt; die Gelbsucht entsteht in den ersten Lebensstunden, die Bleichsucht bildet sich allmählich in den ersten Lebenstagen aus.

Schließlich muß die vollständige Identität der histologischen Veränderungen in Leber, Milz und Knochenmark jeden Zweifel an der Zusammengehörigkeit der 3 Krankheitstypen beseitigen.

Mit dem Abschlusse der Neugeborenenperiode verschwindet die Erythroblastose aus der Pathologie. Wohl kennen die Pädiater manche anämische Zustände, wo kernhaltige rote Blutkörperchen in sehr großer Menge im Blute zirkulieren; sie sind aber durch die Hämatologie angewiesen worden, darin nur biologische Reaktionen bei einer durch die Altersstufe erklärbaren Tendenz zu übermäßiger Reparation zu sehen, wobei die Blutbildung morphologisch und topisch wieder embryonale

Wege einschlägt. Erst in den letzten Jahren beginnt man wieder gewisse Anämieformen mit persistenter Erythroblastose im Blute als selbständige Krankheiten anzuerkennen.

Die Aufstellung der „*Erythroblastenanämie*", die Definition des Leidens als eine neue Art einer hämolytischen Anämie, ist das Verdienst des amerikanischen Pädiaters *Cooley* und seiner Mitarbeiter. Es ist erstaunlich, daß eine Krankheit, die eine so ungewöhnliche Fülle auffallender Symptome aufweist, so lange unerkannt bleiben konnte.

Alle bisher publizierten Fälle stammen aus Nordamerika: niemals waren es Kinder der angloamerikanischen Bevölkerung, sondern immer Kinder eingewanderter Italiener, Sizilianer und Griechen, also Angehöriger jener Völker, die in den Ländern um das Mittelmeer wohnen. *Whipple* und *Bradford* wollen darin das Wesentliche des Leidens sehen und schlagen den Namen *Mediterrananämie* oder *Thalassaemie* vor.

Die *Cooley*sche Anämie ist eine *ausschließliche Kinderkrankheit*; durch den Beginn im 2.—4. Lebensjahre unterscheidet sie sich von der klinisch ähnlichen Anaemia pseudoleucaemica infantum, dem Typus *Jaksch-Hayem*, die gewöhnlich schon im ersten Lebensjahre einsetzt.

Auf der Höhe der Entwicklung bietet die Krankheit ein charakteristisches Bild. Sie erzeugt vor allem eine *Facies*, die so eigenartig ist, daß *Cooley* ausdrücklich sagt, es sei zum Teil das eigenartige Aussehen der Kinder gewesen, das ihn dazu geführt habe, in diesen Fällen etwas Besonderes zu sehen. Die amerikanischen Autoren sagen, die Kinder sähen wie Angehörige der *mongolischen Rasse* aus oder sprechen von einem orientalischen oder chinesischen Gesicht. Dies wird durch zwei Faktoren hervorgerufen: die *Hautfarbe* und die *Schädelform*. Erstere ist eine Mischung von Blässe und Subikterus, ein gelblichblasser Teint, dessen Nuance als aschfarben oder als schmutziggelb geschildert wird. Der Schädel erscheint groß, plump, mit prominenten Frontal- und Parietalhöckern, die Nase ist kurz, tief gesattelt, die Jochbeine breit hervorstehend, die Bulbi erscheinen etwas vorstehend, ein Epicanthus kann vorhanden sein oder fehlen. Nach den publizierten Bildern ist die Veränderung des ganzen Habitus und namentlich des Gesichtes wirklich auffallend und *Baty* hat ganz recht, wenn er sagt, die Kinder mit Erythroblastenanämie sähen einander viel ähnlicher als ihren gesunden Geschwistern. Mich erinnert das Äußere der Kinder mit Erythroblastenanämie in mancher Hinsicht an das bei *Coeliakie*, wie es *Mautner* und *ich* geschildert haben. Die Ähnlichkeit geht sehr weit: denn nicht nur durch Kolorit und Gesichtsform sondern auch durch die *Wachstumshemmung* und den *Kugelbauch* bieten sie einen ähnlichen Aspekt.

Zu den obligaten Zeichen des Leidens gehört der *Milztumor*; er ist ein Initialsymptom, wächst mit der Progression der Anämie, kann schließlich enorm groß werden, bis ans Darmbein reichen; er ist sehr hart, glatt, druckschmerzhaft. Auch die *Leber* wird in späteren Stadien der Krankheit sehr groß; Lymphdrüsenschwellungen fehlen. In den meisten

Fällen konstatiert man *Herzdilatation* und anämische Geräusche. *Fieber* ist kein obligates Zeichen der Krankheit. Der *Harn* ist dunkel, enthält keinen Gallenfarbstoff, aber vermehrtes Urobilin.

Zu den pathognomonischen Zeichen des Leidens gehören bestimmte radiologisch nachweisbare *Knochenveränderungen.* In den langen Röhrenknochen ist die Corticalis infolge der exzessiven Markwucherung verdünnt, kann in extremen Fällen bis auf Eischalendicke reduziert sein; infolge der Erweiterung des Markraumes sehen die Knochen auffallend breit und plump aus. Überall erhöhte Porosität, spärliche unregelmäßige Trabekelbildung.

Noch eigenartiger sind die Röntgenogramme von Schädelaufnahmen. Im Anfangsstadium erscheinen die Knochen breiter, dicker, da die Tabulae infolge der Markwucherung auseinanderweichen; dabei kann die Tabula externa so porös werden, daß sie gar nicht mehr wie eine distinkte Fläche aussieht. Dann kann ein ganz eigenartiges Bild zustande kommen: feine Knochenbälkchen, die strahlenförmig wie Borsten und Stacheln senkrecht zur Oberfläche des Schädeldaches angeordnet sind; das Bild erinnert an „zu Berge stehende Haare."

Das Hauptsymptom ist die *Blutveränderung,* deren Besonderheit im Namen der Krankheit Ausdruck gefunden hat; es ist das *dauernde* Vorhandensein außerordentlich großer Mengen von *Erythroblasten* im strömenden Blute. Es kommen auf 100 Leukocyten 10, 50, 100, ja sogar 500 Erythroblasten; über 100 000 kernhaltige rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter ist gar keine Seltenheit. Es gibt keine andere Krankheit, bei der eine derartige Erythroblastenvermehrung im Blute vorkommt, und noch dazu dauernd durch Wochen und Monate; sie darf als pathognomonisches Zeichen des Leidens angesprochen werden.

Ein weiteres für das Leiden charakteristisches Zeichen ist die *Erythroblastenkrise nach Splenektomie.* Bei jeder Milzexstirpation kommt es infolge Entfesselung des Knochenmarkes zu Normoblastenvermehrung im Blute, mag die Operation wegen Morbus Werlhof ausgeführt worden sein oder wegen hämolytischem Ikterus oder Morbus Banti. Diese normoblastische Reaktion ist immer passager und weder quantitativ noch qualitativ zu vergleichen mit der *jahrelang* dauernden Erythroblastenvermehrung nach Milzexstirpation bei der *Cooley*schen Anämie. Das *Blutserum* ist dunkel, reagiert biphasisch, gibt direkt verzögerte, indirekt positive *van den Bergh*-Reaktion; der Gehalt an Bilirubin ist öfters, aber nicht konstant beträchtlich erhöht.

Schließlich sei noch ein Symptom erwähnt, auf das die amerikanischen Autoren nicht viel Gewicht gelegt haben, *die Retardation des Wachstums*; die Kinder bleiben an Länge und Gewicht beträchtlich zurück; es sind auffallend kleine, blasse Individuen mit großem Bauch. Man könnte sich fast versucht fühlen, neben einem „intestinalen", „renalen", „hepatischen" auch einen *„hämatischen Infantilismus"* aufzustellen, dessen Genese freilich ebensowenig erkannt wäre, wie die der anderen Formen.

Über die Pathogenese der Erythroblastenanämie sind viele Hypothesen aufgestellt worden. Jede muß von der Tatsache ausgehen, daß das Wesen dieses Leidens eine *schwere Anämie* ist, die trotz höchster Hyperaktivität im Mark, trotz überreichlicher Blutneubildung unaufhaltsam progredient ist. Das spricht doch sehr gegen die Lehre, daß kernhaltige Erythrocyten im Blut immer ein Zeichen des intensivsten Bestrebens des Organismus nach Ersatz und Reparation seien. Man bedenke doch, daß unglaubliche Mengen von Erythroblasten, Hunderttausende im Kubikmillimeter Blut durch Monate und Jahre produziert werden und zirkulieren, daß aber dadurch die Progredienz der Anämie nicht aufgehalten werden kann. Viel ungezwungener erscheint die Annahme, daß bei dieser Krankheit das erythropoetische Gewebe zur normalen Erythropoese nicht fähig ist, daß die Neubildung der roten Blutkörperchen gehemmt ist und die roten Blutkörperchen schon im Stadium der Erythroblasten an die Blutbahn abgegeben werden. Dieser für den normalen Organismus fremden, unbrauchbaren kernhaltigen Zellen sucht er sich durch beschleunigte Zerstörung zu entledigen, wie das aus den klinisch und histologisch wahrnehmbaren Zeichen gesteigerten Blutzerfalles und erhöhter Hämolyse erschlossen werden kann. Es liegt bei der *Cooley*schen Anämie eine *anlagemäßige Abnormität der Erythropoese vor,* die *familiär* auftritt und *auf die Mittelmeerrasse* beschränkt ist.

Diese Hypothese findet ihre wesentliche Stütze darin, daß es eine Anzahl anderer Anämieformen gibt, deren Grundlage erwiesenermaßen gleichfalls eine abnorme Erythrocytenbildung ist: die *familiäre hämolytische Anämie und die Sichelzellenanämie*; ferner einige noch nicht genauer definierte Anämieformen, wie z. B. die *Ovalocytenanämie*. Bei jeder dieser Anämien bildet eine eigenartige Knochenmarksalteration die Grundlage.

Eine besondere *„hämatische Diathese"* ist die Ursache, daß das erythropoetische System beim familiären hämolytischen Ikterus kleine Mikrocyten, *Globulocyten* produziert, bei der Sichelzellanämie *Trepanocyten* und bei der Erythroblastenanämie *Erythroblasten*. Die Beziehungen dieser drei hämolytischen Anämien zu einander sollen durch eine tabellarische Darstellung illustriert werden, die vielfach den Gedankengängen *Cooley*s folgt.

Tabelle 2.

	Zellform	Rasse	Famil. Auftreten	Milz	Splenektomie	Vorkommen	Prognose
Hämolytische Anämie	Mikrocyt	Lokale Häufung	+	vergrössert	heilt	in jeder Altersstufe	gut
Sichelzellen Anämie	Trepanocyt	Neger	+	sehr groß	bessert	jugendliche	zweifelhaft
Erythroblasten Anämie	Erythroblast	Italiener	+	enorm	wirkungslos	nur Kinder	letal

Bei jedem Typus gibt es also eine abnorme Erythrocytenform. Von den dreien weicht der *Mikrocyt* am wenigsten vom Normaltypus ab und man darf annehmen, daß er seine Funktionen ziemlich gut erfüllen kann. Die Prognose der hämolytischen Anämie ist daher gut; der Milztumor bleibt geringfügig, die Splenektomie führt meist zur Heilung. Da die Blutanomalie das Leben nicht gefährdet, findet man hämolytische Anämie in jeder Altersstufe, bei Kindern sowohl als bei Greisen.

Ernster ist die Prognose bei der *Sichelzellenanämie,* da der *Trepanocyt* eine viel minderwertigere und sehr labile Zelle ist; ein großer Teil der mit dieser Anomalie Behafteten geht frühzeitig zugrunde, Kinder und Jugendliche stellen die Mehrzahl der Erkrankten dar, ein höheres Alter wird selten erreicht. Hier ist der Milztumor sehr groß; seine Entfernung beseitigt meist nur die lokalen Beschwerden, garantiert aber nicht die Heilung.

Absolut letal ist die Prognose bei der *Erythroblastenanämie*; der unreife kernhaltige Erythrocyt ist eine Zelle, die die biologische Aufgaben der roten Blutkörperchen am wenigsten erfüllen kann. Eine längere Lebensdauer ist nicht möglich, die erkrankten Individuen überleben das Kindesalter nicht. Die Milzvergrößerung ist enorm, Splenektomie hat nur noch eine weitere enorme Ausschwemmung zur Folge; sie kann den progredienten Verlauf zum Tode nicht aufhalten.

Für alle drei Formen ist *familiäres Auftreten* kennzeichnend; bei jedem Typus sind Knochenveränderungen beschrieben, die zu einer eigenartigen Schädel- und Gesichtsformung Anlaß geben: Turmschädel bei der hämolytischen Anämie, Tartarengesicht beim Morbus *Cooley* und bei der Sichelzellenkrankheit der Neger; im Röntgenbild fast gleichartige Skeletveränderungen bei beiden Affektionen

Ganz eigenartig und nicht geklärt ist die *Rassegebundenheit* dieser Anämieformen. Am wenigsten ausgeprägt erscheint sie bei der hämolytischen Anämie, die heute schon über die ganze Welt verbreitet ist, aber doch in einzelnen Gegenden (Schwaben) auffallend gehäuft vorkommt. Die Sichelzellenanämie ist eine ausschließliche Krankheit der *Negerrasse* und zwar tritt sie nicht bei den im Heimatland Afrika lebenden Stämmen auf, sondern nur bei den nach Nordamerika eingewanderten und dort seßhaft gewordenen. Warum dies so ist, wissen wir nicht: es mag der Wechsel des Klimas, des Milieus, der Ernährung, der Blutmischung usw. eine Rolle spielen. Und ebenso ist es unbekannt, warum die Erythroblastenanämie bisher nur bei Kindern von nach Nordamerika eingewanderten Italienern oder Griechen vorkommt, immer nur bei der mediterranen und nie bei der unter gleichen Bedingungen an gleichen Orten lebenden angelsächsischen Rasse.

Die Ausschließlichkeit der Erythroblastenanämie für Amerika gilt übrigens nicht mehr. Ich selbst kenne durch die Freundlichkeit des Herrn Primarius *Krstulovic* in Split einen sicheren Fall *europäischer Erythroblastenanämie,* der außerdem durch die Kombination mit Coeliakie-

symptomen interessant ist. Die Eltern des Kindes sind junge, gesunde Menschen; beide Angehörige der Mittelmeerrasse, der Vater Süditaliener, die Mutter Dalmatinerin. Das Kind verlebte seine erste Kindheit in der Schweiz, war bis zum 2. Lebensjahre ganz gesund. Dann begann es zu kränkeln, wurde immer blasser und schwächer, hatte zeitweise Fieberperioden; die enorme Auftreibung des Bauches war zum Teil durch Gasfüllung, zum Teil durch den riesigen Milztumor bedingt. In Spalato dachte man zunächst an Kala-azar, was durch das Ergebnis der Blutuntersuchung — 20 000 Leukocyten und 10 000 kernhaltige rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter ausgeschlossen wurde. Die Beobachtung auf der Klinik *Fanconi* in Zürich führten auf Grund des typischen Blutbefundes (*Naegeli*) und der Skeletveränderungen zur Diagnose *„Erythroblasten-Anämie vom Typ Cooley"*.

Auch auf Grund von Literaturstudien bin ich zur Überzeugung gelangt, daß die Erythroblasten-Anämie nicht auf die italienischen Kinder in Amerika beschränkt ist, sondern auch in Italien selbst vorkommt. Dort wurde in den letzten Jahren eine neue eigenartige Krankheit unter dem Titel *„Anemia con splenomegalia a carattere familiare"* wiederholt beschrieben, die nach meiner Meinung *identisch* ist *mit der Erythroblastenanämie Cooleys*, zumindest in die gleiche Gruppe gehört. Immer sind es mehrere Kinder einer Familie, die alle während der ersten Lebensmonate oder ersten Lebensjahre an Blässe, zunehmender Milzschwellung erkranken und deren Blut durch dauernd hochgradige Vermehrung kernhaltiger Erythrocyten gekennzeichnet ist. Die Kinder haben außerdem das gleiche Exterieur wie die *Cooley*-Fälle: eine Kombination von einer eigenartigen Gesichtsform mit einem schmutziggelblichen Kolorit, was irgendwie chinesisch-mongolisch anmutet. Kein einziger der italienischen Autoren äußert sich aber über die eventuellen Beziehungen dieses Leidens zum Morbus *Cooley*, der anscheinend in Italien noch unbekannt ist. (*Auricchio, Cerza, Carredu, Lattes, Mercantidi* u. a.) Andererseits scheinen die Amerikaner nichts von der familiären, splenomegalen Anämie der Italiener zu wissen, denn in keiner der amerikanischen Publikationen findet diese Erwähnung.

Als dritte Affektion möchte ich die *Anaemia pseudoleucaemica infantum* in den Formenkreis der infantilen Erythroblastose einbeziehen. Freilich nur mit großer Reserve und zunächst mehr in der Absicht, durch eine derartige Konzeption die Diskussion über dieses Leiden wieder anzuregen. Dabei bin ich mir der großen Schwierigkeit wohl bewußt, die darin liegt, daß ich einer Affektion wieder die Dignität einer selbständigen Krankheit zusprechen will, die seit langem als nichts anderes gilt als eine durch den Blutbefund interessante Anämie des Säuglingsalters, als eine besondere *Reaktionsform* auf toxisch-infektiöse Reize, alimentäre Noxen, Lues usw. Für die deutschen Pädiater ist das Problem längst erledigt; *Hayem, Luzet* von den Franzosen und ich als einziger deutscher Autor werden noch so nebenbei zitiert als Vertreter

jener abgetanen Theorie, die die Anaemia pseudoleucaemica infantum als eine selbständige Krankheit, eine primäre Blutkrankheit, ansehen will. Vielleicht wird es nicht mehr lange dauern und diese Hypothese feiert Auferstehung, wenn auch in etwas geänderter Form. In Italien ist man bereits so weit und die Mehrzahl der Autoren sieht in der Anaemia pseudoleucaemica infantum wieder *eine Primärerkrankung des hämatopoetischen Gewebes,* die sie als erythroleukämische Myelose (*Vasile, Desylla* u. a.) auffassen. Ähnlich in Frankreich. In Amerika identifiziert *Capper* den Morbus *Jaksch* völlig mit dem Morbus *Cooley*. In Deutschland wird der Umschwung schwieriger sein; denn hier ist das Problem verfahren; zu vielerlei splenomegalen Anämien hat man den Namen Anaemia pseudoleucaemica verliehen. Es besteht gar kein Zweifel, daß hier verschiedenartige Affektionen zusammengefaßt wurden: z. B. schwere sekundäre Anämien des frühen Säuglingsalters mit Leber- und Milztumor, bei der die Reparation unter intensiver Normoblastose sich vollzieht, bedingt durch Lues oder andere Infektionen, durch alimentäre Stoffwechselgifte (Ziegenmilchanämie) usw. Dieser Typ zeigt Neigung zur Ausheilung. Daneben gibt es nach meiner Meinung einen *idiopathischen Morbus Jaksch*. Die klinischen Symptome dieser sehr seltenen Affektion wären im allgemeinen die gleichen wie bei der *Cooley*schen Krankheit: progrediente Anämie, großer Leber- und Milztumor, und im Blute dauernd große Mengen von Erythroblasten. Die diagnostisch verwertbaren Unterschiede zwischen der *symptomatischen* und *idiopathischen* Form werden erst durch ein spezielles Studium aufzustellen sein; man wird in Hinkunft Röntgenbilder daraufhin ansehen müssen, ob nicht ähnliche Knochenveränderungen vorliegen, wie bei der *Cooley*schen Anämie. Auf Grund von Photos und eigener Erfahrung möchte ich glauben, daß *auch der Morbus Jaksch eine eigene Facies hat;* familiäres Vorkommen ist bereits öfters beobachtet worden, ebenso die gesteigerte Erythroblastenausschwemmung nach Splenektomie.

Ich bin am Schluß meiner Ausführungen. Meine Absicht war, eine eigenartige, nicht alltägliche Blutveränderung, die Erythroblastenvermehrung, in den Mittelpunkt zu stellen und zu versuchen, alle Affektionen, bei der sie vorkommt, trotz klinisch weitgehender Divergenzen zu einer pathogenetisch einheitlichen Gruppe zusammenzufassen. Wir nehmen an, daß dauerndes Vorkommen großer Mengen von Erythroblasten im Blute der Ausdruck eines krankhaften Geschehens in den Blutbildungsorganen ist. Unter „Erythroblastose" soll *nicht eine Wucherung des erythropoetischen Apparates* verstanden werden, etwa in Analogie mit der Leukoblastose, den Leukämien, sondern eine *Abartung des Knochenmarkes,* derzufolge die Ausreifung der roten Blutzellen bis zu kernlosen Normocyten gehemmt ist, und die Entwicklung auf der Stufe des Erythroblasten stehen bleibt. *Familiäres Vorkommen* bei allen diesen Formen und *rassegebundenes Auftreten* weisen entschieden auf eine *konstitutionelle Alteration des Blutbildungsparenchyms* hin. Dieses Geschehen ist ebenso

wie beim hämolytischen Ikterus und bei der Sichelzellenanämie durch die Annahme des Auftretens einer *Mutation* (*Vries, Naegeli*) zu erklären. Hier macht die Natur tatsächlich einen Sprung, läßt neuartige Zelltypen — Mikrocyten, Sichelzellen, Erythroblasten — auftauchen, und diese nun einmal entstandene Eigenart des Knochenmarkes bleibt erhalten und wird weiter fort vererbt.

Welche klinische Bilder entstehen, wird von vielerlei Faktoren abhängen. Es ist sicherlich nicht gleichgiltig, wann die fehlerhafte Erythrocytenproduktion sich geltend macht. Im frühen Fetalleben ist sie verderblich: Abortus oder hydropische, lebensunfähige Früchte sind die Folge. Bei weniger intensiv geschädigter Erythropoese wird sich die Leistungsschwäche der Erythropoese erst im Momente erhöhter Inanspruchnahme bei der Geburt geltend machen und einen Icterus gravis oder eine kongenitale Anämie zur Folge haben.

Die *Zusammengehörigkeit der Neugeborenenerythroblastosen* mit den *Erythroblastenanämien der älteren Kinder,* ist durch die *völlige Identität* der wesentlichen klinischen und hämatologischen Zeichen erwiesen. Es ist nur noch die Frage zu beantworten, warum trotz angeborener abnormer Blutbildungsorgane Monate oder Jahre vergehen, ehe das Leiden manifest wird. Nun die Annahme eines *Latenzstadiums* bei einer Diathese liegt dem Pädiater nicht fern; es sei nur an die exsudative Diathese und an die Spasmophilie erinnert. Auch der Hämatologe kennt Zustände, wo bei einer „hämatischen Diathese" die abnorme Blutzellproduktion lange Zeit unter der Schwelle klinischer Erkennbarkeit bleiben kann; ein wohlbekannter Zustand bei der hämolytischen familiären Anämie und bei der Sichelzellkrankheit. Ebenso wird es wohl bei der Erythroblastenkrankheit sein. Die Symptomatologie dieses Latenzstadiums der Erythroblastosen verdient gründlich studiert zu werden. — Liegt nun eine derartige *konstitutionelle Alteration* des erythropoetischen Gewebes vor, dann kann es geschehen, daß dieses bei stärkerer Inanspruchnahme versagt und daß nun immer mehr pathologische Zellen gebildet und in die Zirkulation abgegeben werden. Schon das Wachstum an und für sich kann ein solcher Faktor sein; daraus erklärt es sich, daß bei den familiären Formen alle Kinder von einer bestimmten Altersstufe an dem Leiden verfallen. *Infekte, Rachitis, Nährschäden* spielen sicherlich auch eine wichtige Rolle; sie sind aber nach meiner Meinung *auslösende, nicht ätiologische* Faktoren.

Ich habe versucht das Problem der Erythroblastosen darzulegen und eine einheitliche Genese aller klinischen Erscheinungsformen aufzustellen. Nun müssen weitere Forschungen erweisen, ob die Einführung einer derartigen Betrachtungsweise für unsere Erkenntnis von Vorteil ist.

Wien I, Bartensteingasse 13.

(Aus der Kinderklinik [Prof. Dr. *de Rudder*] und dem Pathologischen Institut [Prof. Dr. *Loeschcke*] der Universität Greifswald.)

Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen myeloischen Leukämie.

Von

Verena Kornmann.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. Juni 1934.)

Die gesicherten Fälle akuter myeloischer Leukämie in der allerersten Lebenszeit gelten als enorm selten. Die ersten beiden Fälle demonstrierte *Koch* auf der 1. Tagung südwestdeutscher Pathologen in Mannheim 1922. *Stransky* und *Opitz* beschrieben 1924 je einen weiteren Fall. 1931 veröffentlichte *Büngeler* einen 5. Fall. Im Gegensatz zu den, bei kleinen Kindern häufigen Systemreaktionen des blutbildenden Apparates, handelt es sich hier also um eine Systemerkrankung, die in diesem Alter sehr selten beobachtet ist. Es wird sich daher lohnen, folgenden weiteren Fall mitzuteilen:

Anamnese. Eltern und Geschwister gesund. Keine Tbc. Keine Lues. Geb. 26. 8. 33. Geburt normal. Gew. 3250 g. Ernährung Muttermilch, später Zwiemilch. Entwicklung sehr gut. Icterus neonat. Sonst keine Krankheiten. — *Vorliegende Erkrankung.* Seit dem 1. 10. trinkt das Kind schlecht. Kein Erbrechen. Kurz vor der Aufnahme Temperaturen bis 39°. — *Aufnahme.* Am 9. 10. 33 in der Greifswalder Universitätskinderklinik. — *Status.* Das Kind macht einen sehr kräftigen Eindruck. Sehr guter Ernährungszustand. Größe 55 cm. Gew. 4700 g. Außer einer kleinen Drüse in der rechten Achselhöhle, einer, bis zwei Querfinger u.d. Rippenbogen vergrößerten Milz, und zweieinhalb Querfinger u.d. Rippenbogen vergrößerten Leber, kein Befund. — *Verlauf.* 10. 10. Temp. 37,8—38,5°. Gewichtszunahme gut. Blutbild: Hb. 65%. Rote: 3,41 Mill. (Keine unreifen und pathologischen.) Weiße: 12 000. Kleine Lymph.: 67%. „Große Lymph.": 21,5%. Mono.: 2,5%. Plasmaz.: 3%. Atypische: 6%.

Hauptsächlich auf Grund des Blutbildes wird klinisch die *Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie* gestellt.

11. 10. Temperaturen niedriger. Das Kind trinkt gut. Gleichmäßige Gewichtszunahme. — 12. 10.: Zustand derselbe. Erneut hohe Temperaturen. Blutbild: Weiße 15 300. Kleine Lymph.: 61%. „Große Lymph.": 27,5%. Mono.: 1%. Atypische: 10%.

Das Kind wird auf Wunsch der Mutter entlassen.

Verlauf bis zur erneuten Aufnahme. Das Kind fühlt sich zuerst ganz gut. Dann wieder schlechtes Trinken. Am Bein treten vorübergehend Pickel auf. Seit 18. 10. auf der rechten Wange stecknadelkopfgroße Blutung, außerdem läuft das linke Ohr. In den letzten Tagen wird das Kind zunehmend blasser. Es nimmt in einem Tag 150 g ab. Temperaturen zwischen 37 und 37,2°. — *Wiederaufnahme.* 21. 10. Turgor und Tonus herabgesetzt. Etwas beschleunigte Atmung. Wachsgelbe Hautfarbe. Blasse Schleimhäute. Auf der rechten Wange kleine Blutung. Am linken Ohr Trommelfellperforation. Am Unterkiefer auf beiden Seiten kleine Drüsen. Ebenso in der rechten Achselhöhle. Milz und Leber zwei Querfinger u.d. Rippenbogen. 22. 10. Der Zustand verschlimmert sich zusehends. Stark beschleunigte Atmung. Blutbild: Hb.: 30%. Rote: 1,56 Mill. Weiße: 36 100. — Neutr.

Stabk.: 0,5%. Neutr. Segmentk.: 1,0%. Kleine Lymph.: 36%. „Große Lymph.": 13%. Atypische: 49%. Am selben Tag morgens erfolgt der Exitus.

Obduktionsbefund (gekürzt). Hochgradige Anämie aller Organe. Schwellung aller Lymphknoten des Halses und des Mediastinums, der Porta Hepatis und des Mesenteriums, sowie der paraaortalen Lymphknoten. Multiple petechiale Blutungen in Perikard, Pleura, Peritoneum, besonders an der Unterfläche des Zwerchfells, der Dura, unter dem Periost des Schädeldaches, in Dünn- und Dickdarm, Magenschleimhaut, Rinde und Mark der Nieren, Blasenschleimhaut. Milzvergrößerung mit deutlich vergrößerten Follikeln. Lebervergrößerung. Weißliche Infiltrate in der Leber. Blutig seröser Inhalt in der linken Paukenhöhle. Petechien in geringer Zahl im Hirnmark und Kleinhirnrinde. Erweichung des Nebennierenmarkes. — *Histologischer Befund.* Kleinhirn: An der Grenze zwischen Rinde und Mark einzelne Blutungsherde von geringer Ausdehnung. Geringe Infiltrate von Zellen mit großem, hellem Kern. Überall einzelne Fettkörnchenzellen. Im Mark und der Rinde selbst auch vereinzelte Blutungen. — Knochenmark: Starke Hyperplasie des myeloischen Gewebes. Völliges Zurücktreten von lymphatischen Elementen. Hauptsächlich Zellen mit großem, hellem Kern. — Lunge: Mäßige Verbreiterung des Interstitiums. Im peribronchialen Bindegewebe hie und da Infiltrate von myeloischen Zellen, besonders im Bereich der Gefäße. — Darm: Neben den deutlichen Solitärfollikeln, in der Tunica propria und Submucosa, ausgedehnte Infiltrate von myeloischen Zellen. An der Grenze zwischen Submucosa und Muscularis erscheint die Zellinfiltration als ein dichtes Band großer, einkerniger Elemente. Einzelne der Zellkerne besitzen eine große Vakuole, die fast den ganzen Kern einnimmt und diesem eine ringförmige Gestalt gibt. Außerdem zahlreiche Zellen, deren Kern bohnenförmig oder eingekerbt ist. Vereinzelte Riesenzellen nach dem Typus der *Sternberg*schen. — Pankreas: Drüsenläppchen durch sehr gleichmäßige Infiltrate stark auseinander gedrängt. Sehr zahlreiche Mitosen. Der Kern der Zellen ist oft eingebuchtet. — Schilddrüse: Kein Kolloid nachweisbar. Hohes kubisches Epithel. Starke Desquamation. — Nebenniere: Rinde o. B. Im Mark zahlreiche Infiltrate. Sehr zahlreiche Mitosen. Einzelne Zellen, deren Kern ringförmig erscheint. — Thymus: Grenze zwischen Mark und Rinde verwischt. Zahlreiche myeloische Zellen, die das Gewebe gleichmäßig durchsetzten. — Lymphknoten: Keine Vermehrung des lymphatischen Gewebes erkennbar. Rindenknötchen und Markstränge durch die Infiltrate verdrängt und aufgesplittert. Vereinzelt mehrkernige Riesenzellen, vom Typus der *Sternberg*schen. Keine Nekrosen. — Niere: In der Rinde mehr diffuse, in der Marksubstanz mehr streifige und sehr ausgedehnte Infiltrate, welche die Harnkanälchen auseinanderdrängen. Im Mark zahlreiche kleine Blutungen. Zahlreiche Mitosen. Außerdem zahlreiche Zellen mit vielfach segmentiertem, zerfallendem Kern und leicht eosinophilem Protoplasma. — Milz: Lymphfollikel klein, unscharf begrenzt. Die wenig Blut enthaltende Pulpa ist erfüllt mit hellkernigen Zellen wechselnder Größe. Vereinzelt Mitosen. Dazwischen nicht sehr zahlreiche einwandfreie kleine Lymphocyten. Wenig Erythrocyten. Vereinzelt eosinophile Myelocyten. — Leber: Das periportale Bindegewebe ist dicht infiltriert. Oxydase negativ. Die Infiltrate liegen auch überall zwischen den Leberzellbalken. In den erweiterten Capillaren vorwiegend Elemente mit eingeschnürtem und gelapptem Kern. Sehr zahlreiche Mitosen. Sehr viele Zellen mit vielfach segmentiertem und zerfallendem Kern und leicht eosinophilem Protoplasma. Vereinzelte eosinophile und basophile Myelocyten und Lymphocyten. — Zellen der Infiltrate: In der Mehrzahl handelt es sich um Zellen mit großem, hellem Kern. Chromatin zart strukturiert. Daneben Zellen mit zahlreichen Mitosen. Außerdem Zellen, deren Kern eine große Vakuole besitzt, die den größten Teil des Kernes einnimmt und ihm eine ringförmige Gestalt gibt. Sehr viele Zellen in der Leber und auch in der Niere besitzen einen Kern, der vielfach segmentiert ist, oft wie in mehrfache Bröckel zerfallend. Protoplasma leicht eosinophil gefärbt.

Oxydasereaktion ist in allen Organen negativ.

Epikrise. Es handelt sich demnach um ein 6 Wochen altes Mädchen von gesunden Eltern, das von der normal verlaufenden Geburt an sich gut und kräftig entwickelt. Außer Icterus neonatorum hat es keine Krankheiten durchgemacht. Jedenfalls ist hervorzuheben, daß das Kind in den ersten Lebenswochen ungestört gedeiht. Im Alter von etwas über 4 Wochen beginnt das Kind *schlecht zu trinken.* Es kommt deshalb in die Klinik zur Untersuchung. Man findet bei dem, im übrigen kräftigen Kind, eine ziemlich starke *Vergrößerung* von *Milz* und *Leber,* etwas Schnupfen und erhöhte Temperatur. Auf Grund des Blutbildes wird eine *„akute lymphatische Leukämie"* festgestellt. 2 Tage später treten erneut hohe Temperaturen auf. Die weißen Blutkörperchen haben sich vermehrt. Das Kind wird auf Wunsch der Mutter entlassen. Die nächsten Tage fühlt sich das Kind wohl. Es trinkt zwar nicht gut, nimmt aber gleichmäßig zu. Der Schnupfen verstärkt sich. Am rechten Bein treten vorübergehend Pickel auf. Auf der rechten Wange entsteht eine punktförmige *Blutung.* Dann wird das Kind zusehends blässer und nimmt schließlich an einem Tag 150 g ab. Deswegen wird es eine Woche nach der Entlassung wieder in die Klinik gebracht. Man findet jetzt eine *sehr blasse Hautfarbe,* beschleunigte Atmung, herabgesetzten Tonus und Turgor. Milz und Leber haben sich nicht weiter vergrößert. Links besteht eine Mittelohrentzündung. Am Unterkiefer und in der rechten Achselhöhle sind kleine Drüsen zu fühlen. Die Lymphknotenschwellung bleibt also gering. Der Zustand verschlimmert sich sehr rasch, insbesondere kommt es zu fortschreitender Anämie. Die Zahl der Weißen steigt auf 36 000. Unter den Erscheinungen der allgemeinen Schwäche und des Verfalls kommt das Kind zum Exitus.

Auffallend ist intra vitam *das vollständige Fehlen reifer Leukocyten.* Die typischen Lymphocyten nehmen stetig ab. Die „großen Lymphocyten" müssen auf Grund des späteren Obduktionsbefundes als Myeloblasten angesprochen werden. Sie nehmen anfänglich zu, um am Ende stark zurückzugehen, da nun in überwiegender Zahl ganz unreife und pathologische Zellen der myeloischen Reihe gebildet werden. Es fehlen nicht nur die reifen Leukocyten, sondern auch die Übergangszellen zwischen Myeloblasten und diesen. Man findet nur Myeloblasten und besonders zahlreich abnorme Myeloblasten (atypische). Dies Bild bezeichnet *Naegeli* mit Hiatus leukämicus, d. h. die Bildung der Zellen geht nur auf Myeloblasten oder *Paramyeloblasten.* So bezeichnet er die *abnormen Myeloblasten,* die keine physiologische oder embryologische Parallele besitzen. Myelosen, wie in dem obigen Fall mit vorwiegend Paramyeloblasten bezeichnet er mit *Paramyeloblastose* und hält sie für eine besonders schwere akute Form.

Bei der *Obduktion* findet man hochgradige Anämie aller Organe. Leichte Schwellung aller Lymphknoten. Petechiale Blutungen der serösen Häute. Leber und Milz sind vergrößert, im übrigen ist der makroskopische Befund gering. Bei der histologischen Untersuchung sieht man in

den meisten Organen Infiltrate von Zellen mit großem, hellem Kern. Die lymphatischen Elemente in Milz, Lymphknoten und Knochenmark sowie Darm sind durch diese unreifen Zellen stark zurückgedrängt. Ihrem Aussehen nach, und infolge der Anordnung der Infiltrate, müssen diese Zellen für *Myeloblasten* gehalten werden. Die *fehlende Oxydasereaktion* spricht nicht dagegen, sondern in diesem Fall für eine *besondere Unreife der myeloischen Zellen*. Dem histologischen Befund nach handelt es sich also um eine *Myeloblastenleukämie*, bzw. um eine akute Myelose.

Differentialdiagnose der pathologischen Zellen. Was den Widerspruch zwischen der klinischen und der histologischen Diagnose anbetrifft, so findet man diesen auch in anderen Fällen, so auch in dem oben erwähnten Fall von *Opitz*. *Naegeli* schreibt, daß lange Zeit alle akuten Myelosen als Lymphämien angesehen wurden. Ebenso sagt *Pfaundler*, daß es schwierig sei, die klinischen Bilder mit dem Obduktionsbefund in Einklang zu bringen. Die auffälligsten Symptome, wie Lymphdrüsenschwellung, hämorrhagische Diathese, Ulcerationen der Mundschleimhaut, können bei der lymphatischen und myeloischen Leukämie vorkommen und fehlen. Oft versagt sogar das Blutbild. Bei ausschließlichem Vorkommen von unreifen Formen können die *Myeloblasten* und *Lymphoblasten* oft nicht sicher unterschieden werden, zumal wenn die *Oxydasereaktion fehlt*. Während das Vorhandensein der Reaktion eindeutig für Myeloblasten spricht, kann das Fehlen der Oxydasereaktion auch als Zeichen einer besonderen *Unreife* der *Myeloblasten* aufgefaßt werden (*Naegeli, Pappenheim, Hirschfeld, Herxheimer* u. a.). Auf Grund des gesamten Krankheitsbildes und eines ausführlichen histologischen Befundes kann dann nur eine endgültige Diagnose gestellt werden. In zahlreichen Zellen besitzt der Kern eine abnorme Form. Er ist mehr oder weniger bohnenförmig und eingebuchtet. Diese Zellen sind demnach als Paramyeloblasten anzusehen. An einzelnen Stellen finden sich Zellen, deren Kerne eine große Vakuole besitzen, die diesem ein ringförmiges Aussehen verleihen. Letztere Zellen erinnern an Zellen, die von *Donhoffer* und *Mittag* 1928 in einer Arbeit beschrieben werden. Die Arbeit handelt von einer *Kernmetamorphose* der Leukocyten durch *Ringbildung*, statt durch einfache Segmentierung bei Ratten und Mäusen, im Gegensatz zu den übrigen Säugetieren und Menschen. Die Metamorphose beginnt mit einer Vakuolenbildung, geht über in eine Windung des Kernringes und führt schließlich zum Zerfall in einzelne Kernstücke. Genannte Autoren bringen eine Abbildung einer myeloischen Leukämie beim Menschen, mit typischen Zellen im Übergangsstadium aus der Reihe der beschriebenen Kernmetamorphose. Sie finden es weiterer Untersuchung wert, um aufzuklären, ob unter bestimmten Verhältnissen bei anderen Säugetieren und den Menschen die Kernmetamorphose nicht denselben Weg einschlagen könne. Außerdem finden sich in unserem Fall in der Leber und auch in der Niere zahlreiche Zellen mit zerfallender Kernsubstanz,

die für untergehende unreife Myelocyten und Leukocyten angesehen werden müssen.

Aus dem gesamten histologischen Bild, sowie nachträglich aus dem Blutbild, läßt sich also die Diagnose einer akuten Myelose bei dem 6 Wochen alten Mädchen mit Sicherheit stellen. Nicht sicher feststellen läßt sich der Beginn und die Frage, ob die Myelose angeboren ist oder nicht. Eine Blutuntersuchung der Mutter und der 2jährigen Schwester ergab sowohl in der Zählung als in der Differenzierung ein normales Bild. Die letztere Untersuchung erfolgte wegen eines weiteren Falles von kongenitaler, jedoch chronischer Leukämie, welchen ich einer mündlichen Mitteilung von Prof. *Loeschcke* verdanke.

Es handelte sich um ein 3jähriges Kind, das seinerzeit im pathologischen Institut von *Loeschcke* in Mannheim mit einer chronischen Leukämie zur Sektion kam. Es soll von Geburt an durch einen sehr großen Bauch aufgefallen sein, der dem Kind sogar beim Laufenlernen Schwierigkeiten machte. Die Mutter war klinisch gesund. Bei der Blutuntersuchung der Mutter ergab sich bei einfacher *Zählung* der Blutkörperchen ein *normales Bild*. Keine Vermehrung der Weißen. Bei der *Differenzierung* stellte sich aber heraus, daß *im mütterlichen Blut Myeloblasten* und *Myelocyten vorhanden waren*. Dieser Befund ist bei der klinisch gesunden Mutter immerhin sehr bemerkenswert und mag einen Hinweis geben auf eine besondere vererbbare Konstitution des blutbildenden Apparates.

Zum Vergleich mit dem vorliegend beschriebenen Fall sollen die übrigen bis jetzt bekannten *5 Fälle von Myelosen im allerfrühesten Lebensalter,* inbegriffen die angeborenen, kurz herangezogen werden.

Auf der 1. Tagung der südwestdeutschen Pathologen in Mannheim (1922) demonstrierte *Koch* aus dem pathologischen Institut von *Loeschcke* die Sektionsbefunde zweier Neugeborener. Außer einem ganz kurzen Referat im Zentralblatt für Pathologie und einem Hinweis auf dieses in einer Arbeit von *Büngeler,* wurde von diesen Fällen nichts veröffentlicht. Es handelt sich in beiden Fällen um ausgetragene Früchte. Lues war auszuschließen. Ikterus keiner vorhanden. Bei beiden Müttern waren keine interkurrenten Krankheiten nachzuweisen. Es dürfte sich in beiden Fällen um eine echte myeloische Leukämie handeln, da der makroskopische und mikroskopische anatomische Befund derselbe ist, wie bei der Leukämie der Erwachsenen und ganz besonders die vorhandenen Infiltrate der Haut bis jetzt nur bei Leukämie bekannt sind. In dem einen Fall standen ausgedehnte Hautinfiltrate des Gesichtes, der Brust, des Bauches und der Genitalien, neben denen der anderen Organe ganz besonders im Vordergrund. Bei dem anderen Fall war die *Vergrößerung der Leber* (285 g) das Auffallendste. Sie war so stark, daß sie ein Geburtshindernis abgab und daher eine Tötung des Kindes vorgenommen werden mußte. Folgende Abbildung [1] zeigt den Situs.

Die Milz hatte ein Gewicht von 70 g. Außerdem fanden sich pfenniggroße Schwellungen der *Peyer*schen Plaques im Darm. Die Blutkörperchen-

[1] Die Abbildung verdanke ich Herrn Prof. *Loeschcke*.

zählung der klinisch gesunden Mutter ergab ein normales Bild. Noch eine Differenzierung vorzunehmen war leider nicht möglich. Die beiden Fälle von *Koch* dürften die ersten sein, die als sichere echte Leukämie des jüngsten Alters bekannt geworden sind.

1924 beschreibt *Stransky* eine sichere Myelose bei einem 3 Wochen alten weiblichen Säugling.

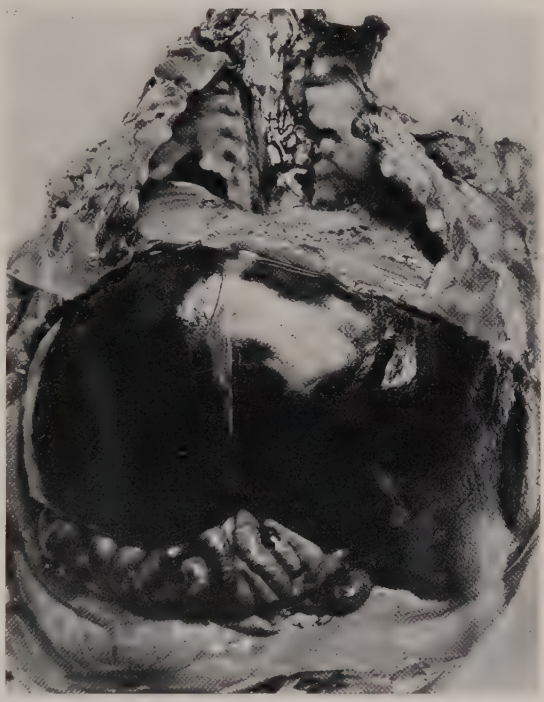


Abb. 1. Leukämische Leber eines Neugeborenen.

Die Eltern und Geschwister waren ebenfalls gesund. Bei der Geburt wies das Kind auf der Haut zahlreiche blaue erhabene Flecke auf. Wegen einer nach 14 Tagen eintretenden Nabeleiterung kam das Kind in die Klinik. Befund: Gut entwickelt. Keine Anämie. Leber und Milz stark vergrößert, ebenso Lymphdrüsen. Auf der Haut überall blaue, teilweise erhabene Flecke. Nabeleiterung. Blutbild: Hb. 85%. Rote: 4 Mill. Weiße: 181000. N. L. 5%, Lymph.: 3%, Myelocyt.: 3%, Myelobl.: 86%, Oxydase positiv. Innerhalb einer Woche rasche Verschlechterung des Zustandes. Zunahme der Weißen auf 420000. Unter Schwäche und Atemnot erfolgt der Exitus. Eine Milzpunktion ergab sich als steril. Obduktionsbefund ergab Anämie aller Organe, Lymphknotenschwellung, petechiale Blutungen der serösen Häute. Leber- und Milzvergrößerung. Histologisch, Infiltrate in allen Organen. Hyperplasie des myeloischen Gewebes.

Die Diagnose wurde zu Lebzeiten auf Grund des Blutbildes und der Hautinfiltrate gestellt. Letztere beweisen eine Entstehung schon vor der Geburt. Der histologische Befund bestätigte die Diagnose.

Im selben Jahr beschreibt *Opitz* folgenden Fall:

12 Wochen alter Säugling wird wegen schlechten Appetits eingeliefert. Eltern und Geschwister gesund. Kind seit Geburt blaß und großer Bauch. Befund: Gut entwickelt, blaß. Leber und Milz stark vergrößert. Blutbild: Rote 1,5 Mill. Weiße: 1 Mill. Hb.: 20%, kleine Lymph.: 32%. Unreife: 67%. Rasche Verschlechterung des Zustandes. Hohe Temperaturen. Nach einer Woche Sinken der Roten auf 1 Million und Zunahme der Weißen auf 1,1 Million. Unreife Zellen 94%. Exitus. Die Obduktion und der histologische Befund ergeben dasselbe Bild wie der Fall *Stransky*, nur fehlen die Hautinfiltrate.

Die anfänglich auf Grund der 32% kleinen Lymphocyten zusammen mit den unreifen Formen gestellte Diagnose einer lymphatischen, wird nachträglich auf Grund des histologischen Befundes in die einer myeloischen Leukämie umgeändert.

1931 berichtet *Büngeler* von einem Fall einer angeborenen Myelose.

Totgeburt (VII). Eltern und Geschwister gesund. Der anatomische Befund ergibt dasselbe Bild, wie die schon erwähnten Fälle. Leber und Milz besonders stark vergrößert. Besonders ausgedehnte Infiltrate in allen Organen.

Es wurden also bis jetzt 6 Fälle von echter myeloischer Leukämie im frühesten Lebensalter beobachtet. Darunter 3 Totgeburten, ein Mädchen von 4 Wochen mit seit der Geburt bestehenden Hautinfiltraten, also mit angeborener Myelose, ein Mädchen von 8 Wochen mit akutem Beginn im Alter von 5 Wochen und ein Mädchen mit 14 Wochen mit akutem Beginn im Alter von 11 Wochen, aber mit seit Geburt bestehender Blässe und großem Bauch.

Vergleicht man alle Fälle miteinander, so stellt man fest, daß alle Kinder gesunde Eltern und gesunde Geschwister haben. Ein Anhaltspunkt für Infektionen fehlt. Man findet im Verlauf der Schwangerschaft der Mutter nichts Besonderes. Nirgends bestand Nephritis oder Ödeme. Es ergibt sich kein Anhalt für eine schädliche Noxe, die durch die Mutter auf das Kind übertragen sein könnte. Der Geburtsverlauf ist, außer bei den Totgeburten, normal. Die Entwicklung der Kinder ist im allgemeinen gut. Im Fall *Stransky* fallen nur die Hautinfiltrate, im Fall *Opitz* die Blässe und der große Bauch auf. Das von *Stransky* beschriebene Kind wird wegen einer Nabeleiterung, die beiden andern Kinder wegen Appetitlosigkeit eingeliefert. Von da an ist der Verlauf bei allen dreien sehr rapide und führt innerhalb 1—2 Wochen mit den Erscheinungen der Atemnot und allgemeiner Schwäche zum Tode.

Die *Diagnose* einer Myelose wird bei *Stransky* auf Grund der Hautinfiltrate und des Blutbildes zu Lebzeiten gestellt. In unserem Fall und im Fall *Opitz* finden sich außer der Leber- und Milzvergrößerung wenig klinische Symptome. Das Blutbild läßt eine lymphatische Leukämie annehmen. Die Schwierigkeit der klinischen Trennung wurde oben schon erwähnt.

Die *Blutbilder* zeigen wohl Verschiedenheiten in der absoluten Zahl der Weißen und in dem Grad der Anämie. Sie sind aber im Gesamtbild charakteristisch für die akute Myelose. Die Anämie tritt im Gegensatz zur Pseudoleukämie, gegen Ende der Erkrankung auf und das rote Blutbild ist nicht qualitativ verändert. Im Fall *Stransky* steigen die Weißen auf 420 000 an und der Exitus erfolgt, ehe sich eine Anämie ausgebildet hat. In unserem Fall findet man zu Beginn eine mittlere, gegen Ende eine ausgesprochene Anämie. Im Fall *Opitz* ist der Prozeß am ausgesprochensten. Die Zahl der Weißen steigt absolut über die Zahl der Roten und beträgt gegen Ende über eine Million. Der Prozentsatz der unreifen Zellen geht mit dem Prozentsatz der Weißen parallel. Im Fall

Büngeler findet man neben zahlreichen Myeloblasten auch Myelocyten. Die Bildung von unreifen weißen Blutzellen mit Übergang ins Blut erfolgt zwar auch hochgradig, geschieht aber nicht in dem Maße überstürzt wie in unserem Fall. Bei diesem werden fast nur Myeloblasten und davon eine sehr große Zahl pathologischer Myeloblasten gebildet. Dementsprechend fällt hier, im Gegensatz zu allen anderen Fällen, die Oxydase negativ aus. Dasselbe Bild eines Hiatus leucaemicus *(Naegeli)* gibt der Fall *Opitz*. Es fehlen hier jedoch die vielen pathologischen Myeloblasten. Daher ist die Oxydase trotzdem positiv. Im Fall *Stransky* findet man noch einen kleinen Prozentsatz Myelocyten, also Übergangszellen, deren Fehlen eine Bedingung für den Hiatus leucaemicus darstellt.

In allen Fällen findet man hinzukommende *Komplikationen*. Sind diese infektiöser Natur, so ist es wegen deren Einfluß auf das Knochenmark wichtig, festzustellen, ob sie vor oder nach der in Erscheinung getretenen Leukämie entstanden sind. In den genannten 3 Fällen sind die Komplikationen sicher erst später hinzugekommen. So die Nabeleiterung im Fall *Stransky,* die Mittelohrentzündung in unserem und die Pneumonie im Fall von *Opitz*.

Der *Beginn* der Krankheit liegt in den Fällen *Koch* und *Büngeler* intrauterin. Im Fall *Stransky* ist die Myelose sicher angeboren. In unserm Fall muß die Frage offen gelassen werden, obwohl der Vergleich mit den anderen Fällen die Entstehung vor der Geburt möglich und vielleicht wahrscheinlich macht. Im Fall *Opitz* ist diese Wahrscheinlichkeit sehr groß, da das Kind von Geburt an durch seine Blässe und einen aufgetriebenen Bauch auffiel. Dies Kind lebte am längsten.

In der Ätiologie ließ sich in allen Fällen eine Infektion ausschließen. Der lymphatische Apparat war bei allen Kindern unverändert. Eine im Fall *Stransky*, kurz vor dem Tode ausgeführte Milzpunktion, ergab sich als steril. Die in allen Fällen auftretenden hohen Temperaturen lassen aber an eine toxische Schädigung denken, deren Natur jedoch noch unbekannt ist.

Der *pathologisch-anatomische* Befund ist in allen Fällen gleich und beweist eindeutig den myeloischen Charakter der Erkrankung. In allen Fällen findet man eine mehr oder weniger starke Vergrößerung der Leber, die immer beträchtlich ist und im Fall *Koch* sogar ein Geburtshindernis bildet. In allen Fällen finden sich hochgradige Anämie aller Organe und petechiale Blutungen. Eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese fehlt überall. Thymus ist nirgends vergrößert, ein Befund der im Gegensatz zur lymphatischen Leukämie, meist erhoben wird. Histologisch findet sich überall eine sehr starke Hyperplasie des gesamten myeloischen Gewebes, einschließlich der embryologischen Bildungsstätten der weißen Zellen und außerdem ausgedehnte Infiltrate in fast sämtlichen Organen. Nirgends sieht man eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes. An Stellen, an denen beide zusammentreffen, ist das lymphatische von

dem myeloischen überwuchert und zurückgedrängt. Im Fall *Opitz* sind die Follikel des Darms dagegen vergrößert, aber gut gegen das myeloische Gewebe abgegrenzt. *Opitz* hält dies für ein Merkmal eines echten Status lymphaticus, unabhängig von der Erkrankung des myeloischen Apparates. Fast überall finden sich zahlreiche Zellen mit Mitosen, ein Merkmal, das für Myelose spricht, da bei der lymphatischen Leukämie wenig Mitosen in den Präparaten zu finden sind *(Ellermann)*. Eine Besonderheit zeigen der eine Fall von *Koch* und der von *Stransky* in den Hautinfiltraten, die bei akuten Myelosen selten vorkommen.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von akuter Myelose bei einem 6 Wochen alten Mädchen beschrieben und mit den bis jetzt bekannten 5 Fällen von Myelosen im allerfrühesten Lebensalter, inbegriffen die angeborenen, verglichen. Es fand sich ein, dem unseren sehr ähnlicher Fall, bei dem die Frage über den Zeitpunkt der Entstehung, wie bei unserem, nicht sicher beantwortet werden kann. Außerdem 3 Totgeburten mit Myelose und als überleitender Fall ein Mädchen, das 4 Wochen lebte und sicher eine angeborene Myelose hatte. Der Verlauf war in allen 3 Fällen, die einige Zeit am Leben blieben, gleichartig, der klinische Befund nicht wesentlich abweichend, der pathologische und histologische in allen Fällen übereinstimmend. Betreffend der Ätiologie ließ sich eine vorausgegangene Infektion bei allen Kindern ausschließen. Die Natur der ursächlichen Schädigung ist durchweg unbekannt. Hinsichtlich einer besonderen vererbbaren Konstitution wurde ein Fall einer Leukämie hervorgehoben, dessen klinisch gesunde Mutter Myelocyten und Myeloblasten in einem sonst normalen Blutbild aufwies.

Literaturverzeichnis.

Baar u. *Stransky:* Klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1928. — *Büngeler:* Frankf. Z. Path. **41** (1931). — *Donhoffer* u. *Mittag:* Dtsch. Arch. klin. Med. **160** (1928). — *Koch:* Ref. Zbl. Path. **33**, Nr 1 (1922). — *Opitz:* Med. Klin. **1** (1924).

Greifswald, Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Prof. *A. Reuss*.)

Zur Methodik der Blutkörperchensenkungsreaktion.

Von

Max Hiti.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Juni 1934.)

Schon die große Zahl der Methoden zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit weist darauf hin, daß keine vollkommen befriedigt. Insbesondere gilt dies für die Mikro- und Schnellmethoden. — Im Laufe von Untersuchungen, die ich über Anregung von Assistenten Dr. *K. Rupilius* auf diesem Gebiet vornahm, gelangte ich auf Grund bereits bekannter Mikromethoden zu einer Art Schnellmethode, über welche ich im folgenden berichten will. — Vorerst wurden nach der von *Linzenmeier-Raunert* [1] angegebenen Mikromethode an 105 Kindern (mit verschiedenen Krankheiten) im Alter von 1 Monat bis zu 14 Jahren insgesamt 180 Mikrobestimmungen durchgeführt.

Die Blutentnahme erfolgte morgens am nüchternen Kinde mit möglichster Schnelligkeit und Vorsicht, um jede Flockung zu vermeiden. Die von *Schirlitz* [2] angegebenen technischen Verhaltungsmaßregeln bei der Blutentnahme wurden genau beachtet. Nach Durchsaugen der 5%igen sterilen Natriumcitratlösung durch das ganze Röhrchen wurde diese bis zum untersten Teilstriche wieder ausgeblasen und in das so benetzte Röhrchen der nach Einstich aus der gereinigten Fingerbeere hervorquellende zweite Tropfen Blut bis zur dritten Marke aufgesogen.

Bei der Durchmischung wurde eine kleine Modifikation vorgenommen, indem das Citratblut im Röhrchen dreimal hin- und hergesogen und dann auf einem gereinigten Uhrglase durch dreimaliges Ausblasen und Aufziehen gut durchmischt wurde. Aus dem Gemisch wurde eine Blutsäule von etwa 50 mm zur Bestimmung verwendet. Kontrolluntersuchungen bewiesen, daß durch diese Modifikation keine Unterschiede im Ergebnisse auftraten. Die Ablesung erfolgte fraktioniert mit Millimeterpapier bei Schätzung der Zehntelmillimeter, und zwar wurde bei schnell senkendem Blute nach je 10 Min., bei langsam senkendem nach je $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde die von Blutkörperchen freie Plasmasäule gemessen. Die Gesamtzeit der Beobachtung betrug meist 2—3 Stunden.

Bei Blut, das eine große Senkungsgeschwindigkeit bzw. einen hohen Einstundenwert besaß, war die Grenze zwischen freiem Plasma und gesenkten Blutkörperchen häufig unscharf; doch war auch die Zahl der Fälle groß, die bei hohen Senkungswerten scharfe Grenzen zeigten. Als meßbare Grenze wurde bei unscharfen Grenzen die oberste Schichte größter Suspensionsdichte der Erythrocyten angenommen, wie es bereits *Gragert* [3] u. a. empfohlen haben.

Die graphische Darstellung des Senkungsablaufes erfolgte in Form einer Kurve, die sich nach Einzeichnung der absoluten Senkungswerte auf die Ordinate und der entsprechenden verflossenen Zeiten auf die Abszisse eines senkrechten Koordinatensystems ergab *(Westergren* [4], *Csöke* [5], *Kosakow* und *Schenkmann* [6]).

Im Verlaufe jeder Reaktion senken sich die Blutkörperchen anfangs langsam; dann folgt eine Zeit größerer und größter Geschwindigkeit und

hernach tritt wieder Verlangsamung bis zum endgültigen Stillstand der Senkung ein. *Katz* und *Leffkowitz*[7] bezeichnen diese 3 Stadien einer Senkungsreaktion der Reihe nach als die Phasen der Präagglutination, der Agglutination und der Sackung. Je größer die Senkungsgeschwindigkeit ist, desto geringer ist die Dauer der einzelnen Phasen. Bei Reaktionen mit größter Geschwindigkeit beträgt sie nur wenige Minuten und entzieht sich dadurch leicht der Beobachtung. *Gragert* betont, daß es ihm mit der Methode nach *Linzenmeier-Raunert* nur bei langsam senkenden Prozessen möglich war, eine wirkliche Unterscheidung der 3 Phasen zu beobachten.

In der graphischen Darstellung tritt beim Übergang einer Phase in die andere eine Richtungsänderung im Verlaufe der Kurve auf. Da die Geschwindigkeitszu- oder -abnahme nicht plötzlich erfolgt, so kommt die Richtungsänderung nicht als eine Knickung, sondern in Form einer gleichmäßigen Krümmung zum Ausdruck (Abb. 1 und 2).

In mehreren Fällen kamen allerdings auch plötzlich auftretende, kurz dauernde Geschwindigkeitsänderungen vor, die sich in der Kurve als kleine Knickungen zeigen (Abb. 1 und 4). Sie werden von *Bercseller* und *Wastl*[8] als „Stockungen" bezeichnet und durch die geringe Drehungs- und Bewegungsmöglichkeit der Erythrocyten erklärt. Die dadurch entstehende Störung des regelmäßigen Senkungsablaufes ist aber sehr gering und praktisch von nebensächlicher Bedeutung. — An einigen nun folgenden Beispielen wird auf ein eigentümliches Verhalten des Senkungsablaufes aufmerksam gemacht.

In Abb. 1 sind 5 Senkungskurven dargestellt, deren jede von 2 Kindern stammt. So entspricht die oberste Kurve (1) den Senkungswerten eines $4^1/_2$jährigen Mädchens mit epileptiformen Anfällen (×) und denen eines 11jährigen Knaben mit einer fast ausgeheilten tuberkulösen Coxitis (o). Vergleicht man die Senkungswerte der beiden Kinder zu gleichen Zeiten, so findet man fast vollkommen übereinstimmende Zahlen:

$4^1/_2$jähriges Mädchen:				11jähriger Knabe:			
nach	12	Min.	0,5 mm	nach	12	Min.	0,5 mm
„	27	„	2,0 „	„	25	„	1,8 „
„	47	„	4,3 „	„	51	„	5,0 „
„	60	„	6,2 „	„	64	„	7,0 „
„	82	„	9,0 „	„	82	„	9,0 „
„	112	„	12,0 „	„	108	„	11,5 „
„	182	„	17,8 „	„	171	„	17,0 „
„	232	„	20,0 „	„	252	„	21,0 „

Der Kürze halber wird bei den übrigen Beispielen nur die graphische Darstellung des Reaktionsablaufes wiedergegeben, ohne die Senkungszahlen besonders zu nennen. Sie können übrigens direkt aus den Kurven entnommen werden.

Es gehört in Abb. 1 die Kurve 2 einem 9jährigen, an Impetigo erkrankten Knaben, Kurve 2a einem $1^1/_2$jährigen Mädchen mit Poliomyelitis, die Kurven 3 und 5a einem 9jährigen Mädchen mit einem kompensierten Vitium cordis, Kurve 3a einem 2jährigen Mädchen mit Tuberculosis pulmonum, die Kurven 4 und 5 einem

2jährigen Mädchen mit Erythema nodosum und die Kurve 4a einem 4jährigen Mädchen mit einem metapneumonischen Empyem.

In der graphischen Darstellung zeigt sich ein nahezu identischer Kurvenverlauf, so daß die beiden Kurven einander decken. Bei der Durchsicht der gesamten Untersuchungen wurde *in allen jenen Fällen,*

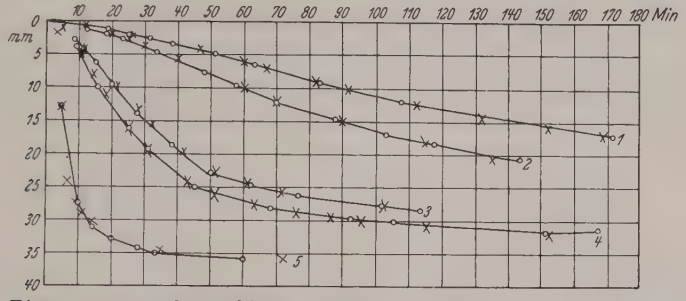


Abb. 1. Diagramm von 10 verschiedenen Senkungsreaktionen. Je 2 Reaktionen zeigen nach beliebigen gleichen Zeiten übereinstimmende Senkungswerte. Kurven 1—5 o-o-o und Kurven 1*a*—5*a* ××××.

in denen die Stundensenkungswerte gleichgroß waren, dieselbe Übereinstimmung aller übrigen Senkungswerte und das gleiche Verhalten der Senkungskurven gefunden. Der übereinstimmende Senkungsverlauf betrifft sowohl Fälle mit geringer als auch solche mit großer Senkungs-

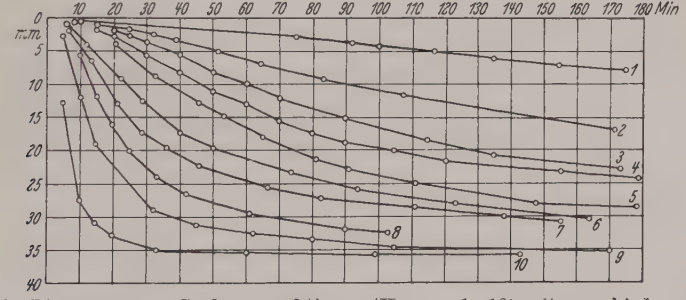


Abb. 2. Diagramm von Senkungsreaktionen (Kurven 1—10) mit verschieden großer Senkungsgeschwindigkeit. *Normaler Verlauf.*

geschwindigkeit. — Alter und Geschlecht des Kindes, sowie Art der Erkrankung scheinen zunächst ohne Einfluß auf die Dynamik der Senkung zu sein.

Ein analoges Verhalten konnte bei jenen Fällen festgestellt werden, wo die Einstundenwerte nicht vollkommen identisch sind, sondern eine kleine Differenz aufweisen: es findet sich nämlich *eine fast gleichgroße Differenz bei den zu anderen Zeiten abgelesenen Senkungswerten,* was in der graphischen Darstellung dadurch zum Ausdrucke kommt, daß *die Kurven annähernd parallel verlaufen und einander nicht überschneiden* (Abb. 2).

In Abb. 2 stellt die Kurve 1 den Senkungsablauf bei einem $2^1/_2$jährigen debilen Knaben, Kurve 2 bei einem 11jährigen Knaben mit Coxitis tubercul., Kurve 3 bei einem 9jährigen Knaben mit Impetigo, Kurve 4 bei einem 3jährigen Mädchen mit Keratitis, Kurve 5 und 6 bei einem 9jährigen Knaben mit Endocarditis rheumatica, Kurve 7 bei einem 2jährigen Mädchen mit Pneumonia et Otitis tubercul., Kurve 8 bei einem 6jährigen Mädchen mit Coxitis tubercul. und die Kurven 9 und 10 bei einem 2jährigen Mädchen mit Erythema nodosum.

Ein analoges Verhalten fand sich bei den meisten übrigen Kindern, welche an den verschiedensten Krankheiten litten (Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, chronische Laryngitis, Chorea, Influenza, Pertussis, Encephalitis, spastische Parese, Mongolismus, Rachitis, Toxikose, Cystopyelitis, Pyurie, Lymphadenitis, Furunkulose, perityphlitischer Absceß, nervöses Erbrechen, Tuberkulose und Enuresis).

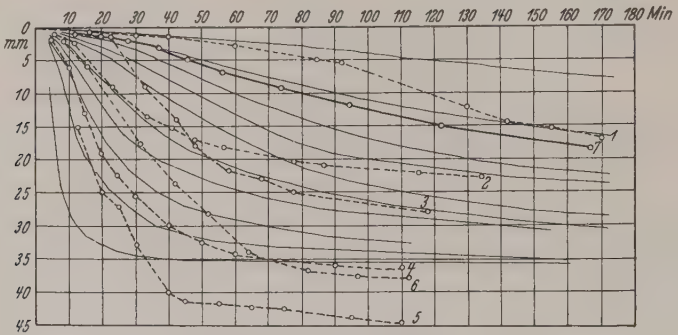


Abb. 3. Diagramm von Senkungsreaktionen (Kurven 1—6) mit *abnormem Verlauf*. Als Unterlage das Diagramm aus Abb. 2.

Aus den in Abb. 1 und 2 dargestellten Kurven geht ferner hervor, daß mit zunehmender Senkungsgeschwindigkeit die Dauer des Reaktionsverlaufes abnimmt und vor allem, daß die Abnahme der einzelnen Phasenzeiten gesetzmäßig erfolgt. Allem Anscheine nach besteht eine *feste Beziehung zwischen Senkungsgeschwindigkeit und Phasenzeit.*

Das bisher geschilderte Verhalten, das bei 155 Fällen (84,8%) beobachtet werden konnte, darf als das normale angesehen werden. Die restlichen 25 Fälle (15,2%) zeigen ein *abweichendes Verhalten*, wie es in den *einander überschneidenden Kurven* der Abb. 3 zum Ausdrucke kommt.

Kurve 5, 6 und 7 (Abb. 3) stammen von einem $1^1/_3$jährigen Knaben mit einer hyperchromen Anämie. Das Kind hatte bei der Spitalsaufnahme eine Erythrocytenzahl von 1 012 000 und einen Hb-Gehalt von 25%, nach 12 Tagen eine Zahl von 1 590 000 und einen Hb-Gehalt von 30% und nach weiteren 18 Tagen eine Zahl von 3 580 000 mit einem Hb-Gehalt von 68%. Durch die zur Zeit der Aufnahme und nach 12 Tagen aufgenommenen Kurven werden zahlreiche der Norm entsprechende Kurven durchschnitten, während Kurve 7 einen fast normalen Verlauf zeigt. Es erfolgte demnach gleichzeitig mit der Rückkehr des Blutbefundes und der absoluten Senkungswerte zur Norm eine solche des Senkungsablaufes zur normalen Form. Einen ähnlich abnormen Reaktionsablauf zeigte ein hochgradig anämisches Kind mit multipler Knochentuberkulose (Kurve 3 und 4); ferner fand sich ein solcher bei Fällen von Chorea (Kurve 1), Typhus abdominalis (Kurve 2), dekompensiertem Vitium cordis, Paratyphus B, Poliomyelitis und

Influenza, Tonsillotomie, Hirntumor, Mikrocephalie, kongenitaler Hüftgelenksluxation und Coxitis tubercul.

Das Wesen des abweichenden Verlaufes liegt in dem anders gearteten Verhältnisse von Senkungsgeschwindigkeit und Phasenzeit. Die Dauer der einzelnen Phasen war in diesen Fällen entweder kürzer oder länger, als es der Norm entspricht.

Wie könnte man sich einerseits die Gesetzmäßigkeit in der Dynamik und andererseits die Ausnahmen davon erklären?

Nach *Naegeli* [10] u. v. a. ist als wesentlichster Faktor für die Beeinflussung der Senkung die Menge der Globuline und des Fibrinogens im Blutplasma anzusehen. Hauptsächlich sie bedingt die Größe der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten. Die gesetzmäßige Beziehung zwischen Senkungsgeschwindigkeit und Phasenzeit kann jedoch durch *Hinzutreten anderer Einflüsse* gestört werden. So scheinen fallweise auftretende *Veränderungen der Erythrocytenzahl und -größe, des Hämoglobinwertes und wahrscheinlich auch des CO_2-Gehaltes des Blutes* als die Gesetzmäßigkeit störende Faktoren in Betracht kommen. Bei den Fällen von Typhus und Paratyphus könnte auch an einen Einfluß der Agglutinine gedacht werden. Bei den übrigen Fällen ließen sich nur Vermutungen über die Ursachen für das abweichende Verhalten des Senkungsablaufes angeben. Gleichzeitig ausgeführte quantitative Bestimmungen der Eiweißfraktionen könnten darüber näheren Aufschluß bringen.

Westergren berichtet über einen Mann, der gleichzeitig an Tubercul. pulmonum, Lues und — wahrscheinlich — katarrhalischem Ikterus erkrankt war, und bei dem er durch dicht aufeinanderfolgende Ablesungen den Senkungsablauf studierte. Er bezeichnet diesen, der graphisch ungefähr die Form unserer Kurve 3 in Abb. 3 hatte, als besonders „eigenartig" für Fälle von Ikterus. Als Ursache dieses eigenartigen Senkungsablaufes nimmt er irgendwelche besondere Stoffe im Blute (Lipoide?) an, die auf die Aggregation oder direkt auf die Senkungsgeschwindigkeit einwirken.

Wenn wir uns nunmehr fragen, welche *praktische Folgerungen* sich aus den geschilderten Beobachtungen ziehen lassen, so ergibt sich folgendes: Der praktische Wert, der sich aus der gesetzmäßigen Senkungsdynamik ergibt, liegt darin, daß man bei der Ablesung nicht mehr an irgendeine bestimmte Zeit gebunden ist, sondern *auf Grund eines, nach beliebiger Zeit abgelesenen Senkungswertes sämtliche andere gewünschten Werte aus der graphischen Darstellung oder aus einer entsprechenden Tabelle* (s. unten) entnehmen kann. Da man auf dieselbe Weise die Zeit ermitteln kann, die dem Senkungswert von 18 mm entspricht, erscheint die Streitfrage der „Streckenmesser" (*Westergren* und Anhänger) und der „Zeitmesser" *(Linzenmeier)* gelöst.

Von größerer Bedeutung erscheint es mir, zu einer Art *Schnellmethode* gelangt zu sein, deren Anwendung auch für den praktischen Arzt in Frage kommen kann. Es ist nach obigem möglich, *bereits nach 10 Min.* den Einstundenwert mit ziemlicher Genauigkeit zu ermitteln. Schon *Landau* [11] hat erwähnt, daß bei genügender Einarbeitung in die Methode

bereits vor Ablauf 1 Stunde entschieden werden kann, ob die Senkung erhöht oder normal ist.

Der Senkungswert beträgt nach:

Tabelle *.

10′	20′	30′	40′	60′	90′	120′
mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
0,3	0,6	1,0	1,5	2,2	3,8	5,3
0,4	1,5	2,5	3,6	6,5	9,8	12,6
0,5	1,8	3,0	4,6	8,0	12,5	15,7
0,6	1,9	3,5	5,7	10,0	15,0	19,2
0,8	3,0	5,5	8,5	13,4	19,0	21,6
1,0	3,5	6,5	9,6	15,0	21,0	23,8
1,1	3,7	7,7	10,7	17,0	22,8	25,8
3,0	8,0	13,0	17,0	21,4	25,5	28,2
4,2	12,0	17,3	21,0	25,0	27,5	30,0
5,5	16,0	22,5	26,0	29,5	32,0	33,0
13,0	23,5	28,2	30,5	32,7	34,2	35,0
27,5	33,0	34,5	35,2	35,5	35,7	35,8

Wenn man an der Einteilung von *Landau* festhält, der als normale Einstundensenkungswerte 2—8 mm, leicht erhöhte 8—15 mm, mittelhohe 15—25 mm und als stark erhöhte Werte über 25 mm angibt, so entsprechen ihnen nach unserer Beobachtung *10 Min.-Senkungswerte von 0—$^1/_2$ mm als normal, $^1/_2$—1 mm als leicht erhöht, 1—4 mm als mittelhoch und über 4 mm als stark erhöht.*

Die Berechnung des Einstundenwertes aus dem Zehnminutenwerte ist insofern nicht absolut genau, als in der dritten Phase, die häufig nach 1 Stunde erreicht ist, Differenzen von $^1/_2$—3 mm im Senkungsablauf vorkommen können, wodurch eine flache Überschneidung weniger Kurven in diesem Stadium auftritt. In den beiden ersten Phasen findet keine Abweichung vom normalen Verlaufe statt. Bei der praktischen Auswertung der Reaktionsergebnisse verdient jedoch dieser geringe Unterschied keine Beachtung. Die Erklärung ist in der Methode zu suchen. *Katz* und *Leffkowitz*, sowie *Huet* [12] wiesen darauf hin, daß bereits Differenzen von nur 5% im Mengenverhältnisse von Citrat und Blut in der letzten Senkungsphase von Einfluß sind. Durch das vorhergehende Benetzen der Röhrchen mit Natriumcitrat ist, wie auch *Schuricht* [13] anführt, eine absolute Genauigkeit diesbezüglich nicht möglich.

Außerdem wiesen *Rercseller* und *Wastl* [9] nach, daß geringe Unterschiede in der Säulenlänge, die bei unseren Untersuchungen zwischen 48 und 53 mm schwankte, auch nur im letzten Senkungsstadium von Bedeutung sind.

Diese Art der Schnellmethode hat gegenüber den bisher bekannten Methoden, die sich der Winkelstellung oder der Zentrifuge bedienen, den Vorteil, daß keine Veränderung in der Eigenart der Reaktion auftritt

* Die Tabelle und die Kurven beziehen sich selbstverständlich nur auf die eingangs geschilderte Methodik, wenn auch anzunehmen ist, daß für andere Methoden empirisch ein prinzipiell gleiches Ergebnis erzielt werden kann.

Wegen einiger erwähnter Ungenauigkeiten sind die Tabellenwerte nicht als absolut genau, sondern als (um etwa 10% des jeweiligen Senkungswertes) nach auf- oder nach abwärts schwankend anzunehmen.

(Katz und *Leffkowitz)*. Allerdings ist eine gewisse Übung in der Ablesung der Bruchteile von Millimetern erforderlich.

Die beschriebenen Ausnahmen schränken den Wert der angegebenen Schnellmethode etwas ein und lassen es ratsam erscheinen, sich *nicht in allen Fällen mit einer einmaligen Ablesung* zu begnügen, sondern dem Verlaufe der Senkung etwas mehr Beachtung zu schenken. Für diese Fälle schlage ich folgendes Verfahren vor:

In ein Koordinatensystem mit mehreren vorgezeichneten, regelmäßig verlaufenden Senkungskurven, etwa der von *Landau* angegebenen Einteilung entsprechend (vielleicht mittels einer Stampiglie), wird der nach etwa 10 oder 20 Min. abgelesene Senkungswert eingetragen (Abb. 4). Der normale Senkungsablauf wäre durch diesen einen Wert bereits kurvenmäßig darstellbar. Um den Ausnahmen Rechnung zu tragen, wird *etwa*

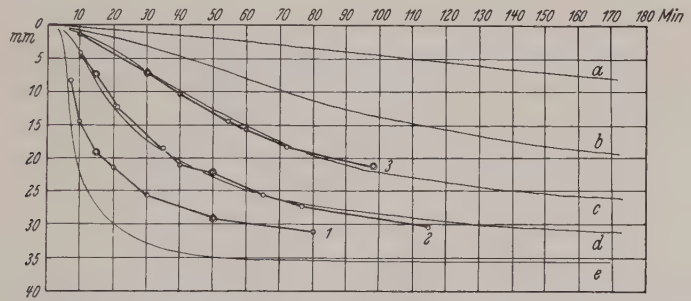


Abb. 4. Senkungsreaktionen an verschiedenen Krankheitstagen eines Falles von croupöser Pneumonie (Kurven 1—3). Reaktionen mit Einstundensenkungswerten nach der Einteilung von *Landau* (Kurven *a—e*).

$^1/_2$ *Stunde nach dieser Ablesung eine zweite* durchgeführt und ebenso eingezeichnet. Fällt dieser Wert *nicht in die dem ersten Werte entsprechende regelmäßige Kurve*, so liegt eine *abnorme Dynamik* vor. Eine kurvenmäßige Verbindung dieser beiden Punkte ließe sie deutlich hervortreten.

Mehrere Senkungsreaktionen, die während eines Krankheitsverlaufes durchgeführt und in dieses Schema eingezeichnet würden, könnten ein übersichtliches Bild von der Änderung der Senkungsgrößen und der Dynamik liefern.

Abschließend möchte ich betonen, daß ich mit der Mikromethode nach *Linzenmeier-Raunert*, bei der eine kleine eingangs erwähnte Modifikation vorgenommen wurde, Untersuchungsresultate erzielt habe, die in diagnostischer und prognostischer Hinsicht mit den mittels anderer, anerkannt guter Methoden bisher erzielten Ergebnissen vollkommen übereinstimmten.

Zusammenfassung.

180 Senkungsreaktionen nach der Methode nach *Linzenmeier-Raunert* mit fraktionierter Ablesung durchgeführt, lieferten folgendes Ergebnis:

1. Fälle mit gleich großen Einstundensenkungswerten zeigen auch in ihren zu beliebigen anderen Zeiten abgelesenen Senkungswerten fast vollkommene Übereinstimmung und bei der graphischen Darstellung des Senkungsablaufes gleich verlaufende Kurven.

2. Bei der graphischen Darstellung des Ablaufes sämtlicher Senkungsreaktionen in ein senkrechtes Koordinatensystem ergab sich in 84,8% der Fälle ein gesetzmäßiger Kurvenverlauf, der darin besteht, daß trotz verschiedener Senkungsgeschwindigkeit die Senkungskurven einander nicht schneiden. Dieses Verhalten ist durch eine bestimmte Beziehung zwischen der Größe der Senkungsgeschwindigkeit und ihrer Dauer in den einzelnen Phasen des Senkungsablaufes bedingt.

3. In den übrigen 15,2% der Fälle (Anämien, dekompensierte Herzfehler, Typhus, Paratyphus und andere) ist diese Beziehung gestört; die Senkungskurven überschneiden eine große Anzahl der normalen Kurven.

4. Als Bedingung für einen normalen Senkungsablauf werden die jeweiligen Mengenverhältnisse der Eiweißfraktionen des Serums als allein wirksame Faktoren angenommen; für das Auftreten eines abnormalen Ablaufes sind wahrscheinlich andere, die Senkung in stärkerem Maße beeinflussende Faktoren verantwortlich zu machen (Zahl und Größe der roten Blutkörperchen usw.).

5. Mittels einer Tabelle, die aus dem in Absatz 2 beschriebenen Kurvendiagramm abgeleitet wurde, ist die Bestimmung des Einstundensenkungswertes bereits vor Ablauf einer Stunde — etwa nach 10 oder 20 Min. — mit ziemlicher Genauigkeit möglich und dadurch eine Art Schnellmethode gegeben.

6. Im Hinblick auf das Vorkommen eines abnormen Senkungsablaufes empfiehlt sich eine zweite — etwa $^1/_2$ Stunde später vorzunehmende — Bestimmung des Senkungswertes, dessen Eintragung in das normale Kurvendiagramm die abnorme Senkungsdynamik sofort erkennen läßt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Linzenmeier-Raunert:* Münch. med. Wschr. **1925**, 5—6. — [2] *Schirlitz:* Münch. med. Wschr. **1930**, 356—358. — [3] *Gragert:* Klin. Wschr. **1925**, 2436. — [4] *Csöke:* Jb. Kinderheilk. **131**, 216—224 (1931). — [5] *Kosakow* u. *Schenkmann:* Z. Kinderheilk. **50**, 44—54 (1931). — [6] *Westergren:* Erg. inn. Med. **26**, 577—732 (1924). — [7] *Katz* u. *Leffkowitz:* Erg. inn. Med. **33**, 266—392 (1928). — [8] *Bercseller* u. *Wastl:* Biochem. Z. **181**, 210—216 (1927). — [9] *Bercseller* u. *Wastl:* Biochem. Z. **146**, 370 bis 376 (1924). — [10] *Naegeli:* Blutkrankheiten. 1930. — [11] *Landau:* Amer. J. Dis. Childr. **45**, 692—734 (1933). — [12] *Huet:* Zbl. Kinderheilk. **23**, 193 (1930). — [13] *Schuricht:* Z. Kinderheilk. **56**, 272—279 (1934).

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka, Japan.
Direktor: Prof. Dr. *M. Kasahara.*)

Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

V. Mitteilung.

Weitere Beiträge zu den röntgenologischen Knochenveränderungen bei infantiler Bleivergiftung.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara** und **Hideo Hiroshima.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Juni 1934.)

Seitdem *Park, Jackson* und *Kaidi* (1930), gleichzeitig *Vogt* (1930), zum erstenmal bei infantiler Bleivergiftung einen bandförmigen Schatten am Ende der langen Röhrenknochen konstatiert hatten, wurde dieser Befund von vielen Autoren bestätigt *(Caffey, Koga, Kitamura, Sato, Goodwin, Kraft* und *Kato)*. Wir berichteten schon früher auch in dieser Zeitschrift über die Röntgenveränderungen des Knochens bei 60 Fällen von infantiler Bleivergiftung. Seitdem hatten wir wieder Gelegenheit, bei weiteren 55 Fällen dieser Krankheit weitere Untersuchungen vorzunehmen. Im folgenden wollen wir über die zusammenfassenden Ergebnisse bei den gesamten 115 Fällen (28 Fälle von Bleimeningismus und 87 Fälle von Bleianämie) berichten. Wir haben an 115 Fällen von infantiler Bleivergiftung und Bleimeningismus bei Säuglingen fast alle Knochen und Knochenkerne röntgenologisch untersucht.

Es sei bemerkt, daß der Fokushautabstand in sämtlichen Fällen auf 60 cm eingestellt wurde. Die Breite des Schattens wurde in Millimeter gemessen. Bei sämtlichen Fällen haben wir an den Knochenenden und Knochenkernen einen symmetrischen dichten Schatten in folgendem Prozentsatz nachgewiesen (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Femur, distales Ende . . .	100%	Radius, proximales Ende . . .	81,7%
Tibia, proximales Ende. . .	100%	Ulna, proximales Ende . . .	56,5%
Tibia, distales Ende	100%	Crista iliaca	94,6%
Fibula, distales Ende . . .	100%	I Metatarsus, proximales Ende	92,6%
Fibula, proximales Ende . .	99,1%	II—V Metatarsalia, distales Ende	92,9%
Radius, distales Ende . . .	99,1%	Phalanges digitorum pedis, proximales Ende	91,6%
Ulna, distales Ende	99,1%	Phalanges digitorum manus, proximales Ende	85,0%
Humerus, proximales Ende .	91,1%		
Humerus, distales Ende . .	84,3%		
Femur, proximales Ende .	83,5%		

Rippen	81,3%	Processus transversus vertebrae	46,7%
II—V Metacarpalia, distales Ende	81,1%	Knochenkerne in den Massa lateralis des Kreuzbeins	45,6%
I Metacarpus, proximales Ende	80,6%	Wirbel	40,6%
Unterer Rand des Os ilei	80,0%	Rippen	38,7%
Knochenkerne der Fußwurzelknochen	76,6%	II—V Metatarsalia, proximales Ende	25,9%
Scapula	65,7%	I Metatarsus, distales Ende	23,8%
Knochenkerne des Brustbeins	62,8%	II—V Metacarpalia, proximales Ende	10,4%
Schambein	60,0%	I Metacarpus, distales Ende	9,3%
Sitzbein	59,5%	Phalanges digitorum pedis, distales Ende	0,0%
Schlüsselbein	58,5%	Phalanges digitorum manus, distales Ende	0,0%
Akromion	56,8%		
Epiphysenkerne	51,3%		
Knochenkerne der Handwurzelknochen	48,2%		

Die Schatten sind gleichmäßig dicht und verlaufen bandförmig bzw. ringförmig. Am langen und kurzen Röhrenknochen liegen sie quer am Knochenende, beim Plattenknochen fast parallel zum Knochenrand. Beim Knochenkern bemerkt man einen ringförmigen Schatten, der dicht dem Rand entlang läuft. Unter dem Plattenknochen zeigt sich am Darmbein der dichteste und ausgeprägteste Schatten, bei den Knochenkernen an den Fußwurzelknochen.

Diese Ergebnisse stimmen vollständig mit unseren früheren Resultaten überein. — Der durchschnittliche Zahlenwert für die Schattenbreite wurde in der folgenden Tabelle niedergelegt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Der durchschnittliche Zahlenwert der Schattenbreite.

Femur, distales Ende	3,9 mm	Fibula, distales Ende	2,1 mm
Tibia, proximales Ende	3,1 „	Ulna, distales Ende	1,8 „
Tibia, distales Ende	2,8 „	Femur, proximales Ende	1,8 „
Humerus, proximales Ende	2,4 „	Radius, distales Ende	1,0 „
Radius, distales Ende	2,2 „	Ulna, proximales Ende	0,4 „
Fibula, proximales Ende	2,1 „		

Die Schattenbreite war im Minimum fast linear und steigerte sich im Maximum bis auf mehrere Millimeter. Die größte festgestellte Schattenbreite (am Oberschenkelknochen) betrug 11 mm. — Die Dichte und Breite des Knochenschattens steht in einem bestimmten Verhältnis zu der aufgenommenen Bleimenge und der Dauer der Vergiftung. Es zeigt sich fast kein Unterschied in der Häufigkeit und Breite des Schattens bei Bleianämie und Bleimeningismus.

Die Resultate der röntgenologischen Untersuchungen bei den einzelnen Knochenteilen möchten wir im folgenden kurz zusammenfassen.

1. Die langen Röhrenknochen der Extremitäten. An den langen Röhrenknochen der Extremitäten zeigen sich an beiden Knochenenden bandförmige, querverlaufende dichte Schatten. Diese besitzen eine bestimmte Breite, zeigen fast gleichmäßige Dichte und sind meistens scharf begrenzt.

Die größte Breite des Schattens beträgt 11 mm. Zuweilen verläuft der Schatten nicht bandförmig, sondern fast linear. Die Grenze des Schattens gegen die Diaphyse, besonders am Oberschenkelknochen, erscheint bisweilen unscharf. Bei näherer Betrachtung der Schatten läßt sich manchmal eine gewisse Überschichtung von 2 oder 3 Schatten bemerken (Abb. 1).

2. Rippenknochen und Schlüsselbein. An allen Rippenknochen lassen sich in den Fugen zwischen Knorpel und Knochen Bandschatten konstatieren. Im Vergleich zu den Röhrenknochenschatten sind die Rippenschatten im allgemeinen schwächer. In seltenen Fällen kann man auch an den hinteren Enden der Rippenknochen derartige Bandschatten bemerken. Sehr selten konstatiert man rosenkranzähnliche Aufbuchtungen an den Knochenknorpelfugen.

An beiden Enden des Schlüsselbeines lassen sich auch Schatten wahrnehmen. Der Schatten ist oft schmal, beinahe linear.

Abb. 1.

3. Kurzer Röhrenknochen. Auch an kurzen Röhrenknochen wie Metacarpus, Metatarsus und Phalangen, treten in derselben Weise wie an langen bandförmige Schatten zutage. Diese sind schmal und linear, immer scharf begrenzt. Am Metacarpus I, Metatarsus I und an allen Phalangen treten die Schatten immer am proximalen Ende der Knochen auf, während Metacarpen II—V und Metatarsen II—V die Schatten immer am distalen Ende des Knochens zeigen.

4. Sternum. Auch an den Knochen des Sternums lassen sich eigenartige Schatten beobachten, die fast dieselben Bilder wie die bei den Wurzelknochenkernen aufweisen. Die Schatten sind ringförmig und besitzen eine Breite bis zu 1,2 mm. Im allgemeinen sind diese Schatten ausgeprägter als diejenigen der Wurzelknochenkerne. Selten trifft man doppelschichtige Schatten an.

5. Schulterblattknochen. Am Schulterblattknochen läuft ein Schatten parallel mit dem Margo vertebralis und dem Margo axillaris. In derselben Weise wie beim langen Röhrenknochen ist der Schatten bandförmig oder linear und scharf gezeichnet. Seine Breite beträgt bis zu 1,9 mm. Außerdem bemerkt man einen Schatten am Akromion.

6. Darmbein, Sitzbein und Schambein. Am Darmbeinkamm bemerkt man einen bogenförmigen Bandschatten, der demjenigen des Schulterblattknochens ähnelt, jedoch noch dichter und stärker wirkt. Seine größte Breite beträgt 4,1 mm. Weiterhin läuft bisweilen ein zweiter bogenförmiger, weniger deutlicher Schatten am Darmbeinkamm. — Beim Scham- und Sitzbein befindet sich am äußeren Knochenrand ein Bandschatten.

7. Knochenkerne in den Massae laterales des Kreuzbeines. Wir konnten bei den Knochenkernen in den Massae laterales des Kreuzbeines einen ähnlichen Schatten wie beim Sternum und beim Wurzelknochenkern konstatieren.

8. Epiphysenkern und Hand- bzw. Fußwurzelknochenkern. Bei den Epiphysen- und Hand- bzw. Fußwurzelknochenkernen zeigt sich ein ringförmiger schmaler Schatten, der fast parallel mit dem Knochenrand verläuft. Er ist bei den Fußwurzelknochenkernen öfters an Talus, Os calcaneus und Os cuboideum ausgeprägt. Selten treten doppelschichtige Schatten an den Knochenkernen auf.

Abb. 2.

Abb. 3.

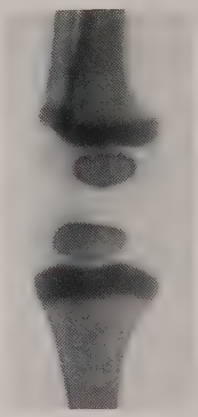


Abb. 4.

9. Wirbelknochen. Bei den Wirbelknochen lassen sich sowohl am oberen wie am unteren Ende quer verlaufende Schmalschatten beobachten. Selten finden sich auch an den Querfortsätzen lineare Schatten.—

Außerdem konstatierten wir Verdickung oder sägeartige Veränderung an den Knochenenden. Die Verdickung tritt besonders häufig am distalen Ende des Radius und des Femur auf und zeigt bald eine löffelförmige, bald eine knäuelartige Gestalt (Abb. 2). Unter unseren 115 Fällen fanden wir diese Verdickung des Knochenendes in 21 Fällen, also 18,3%. Die sägeartige Veränderung des Knochenendes kommt nur bei Säuglingen, dagegen nicht im Kindesalter, vor. Sie tritt besonders auf am proximalen Ende des Femurs, beiden Enden der Tibia und Fibula und beiden Enden des Radius und der Ulna (Abb. 3).

Wir untersuchten auch die Ossifikationsprozesse der Hand- und Fußwurzelknochenkerne bei dieser Krankheit; dabei fanden wir bei 11 Fällen (3,6%) unter der Gesamtzahl eine Verzögerung.

Wir hatten in 23 Fällen Gelegenheit, das weitere Schicksal der Bandschatten des Knochens zu verfolgen. Es handelte sich hierbei in sämtlichen Fällen um Kinder, die im Säuglingsalter bestimmt an Bleimeningis-

mus gelitten hatten. Sogar 3 Jahre und 4 Monate nach der Genesung konnten wir noch Schatten am distalen Ende des Oberschenkelknochens (Schattenbreite 3 mm) und an beiden Enden des Tibiaknochens (Schattenbreite 1,3 mm) konstatieren. Im allgemeinen bleibt der Knochenschatten am längsten am distalen Ende des Oberschenkelknochens und an beiden Enden des Tibiaknochens erhalten. Dann folgen in der aufgeführten Reihenfolge: distales Ende des Radius, beide Enden der Fibula und distales Ende der Ulna. Bei dem distalen Ende des Humerus, dem proximalen Ende des Radius und dem proximalen Ende der Ulna verschwinden die Schatten verhältnismäßig bald.

Zur Behandlung der infantilen Bleivergiftung verwenden wir in unserer Klinik Vigantol und Calciumpräparate. *Park, Jackson* und *Kajdi* sowie *Caffey* stellten bereits fest, daß bei Vigantolbehandlung von an Bleivergiftung erkrankten Kindern die Knochenschatten eine stärkere Verdichtung erfahren als vorher. Wir selbst konnten in 11 Fällen feststellen, daß die Knochenschatten nach Vigantol-Calcium-Behandlung dichter, breiter und schärfer begrenzt waren (Abb. 4).

Abb. 5.

Goettche und *Ketter*, *Heß* und *Lewis*, *Opitz*, *Wiener* und *Wiscott*, *Park*, *Jackson*, *Goodwin* und *Kajdi* usw. haben nachgewiesen, daß sich bei Vigantoldarreichung an Kindern ein röntgenologisch nachweisbarer Bandschatten am Ende der langen Röhrenknochen zeigt, der dem bei der infantilen Bleivergiftung auftretenden äußerst ähnlich ist. *Weise* und *Caffey* konnten aber diese Befunde nicht bestätigen. Diese Vigantolschatten ähneln den Bleischatten derartig, daß sich auf dem Röntgenogramm kaum ein Unterschied zwischen den beiden feststellen läßt. Wir selbst konnten bei 10 von insgesamt 16 gesunden Kindern im Alter von 2 Monaten bis 14 Jahren nach langfristiger Vigantoldarreichung einen quer verlaufenden, bandförmigen Schatten am Ende der langen Röhrenknochen konstatieren (Abb. 5). Der Schatten hat gleichmäßige Dichte und verhältnismäßig scharfe Grenzen. In einem Fall beträgt die Breite des Oberschenkelschattens 5—8 mm (Fall 6). Der Schatten am Ende des Oberschenkelknochens ist am deutlichsten und stärksten, dann kommt das obere und untere Ende der Tibia, unteres Ende des Radius, dann oberes und unteres Ende der Fibula. Am schwächsten ist der Schatten am oberen Ende des Radius und am oberen Ende

der Ulna. Außerdem konstatierte ich einen Schatten am Fußwurzelknochen. Hier ist der Schatten entlang des Randes ringförmig. Besonders deutlich ist der ringförmige Schatten am Calcaneus. Hieraus geht hervor, daß die Häufigkeit des Vigantolschattens bei den einzelnen Knochenteilen fast in demselben Verhältnis steht wie beim Bleischatten. In den Fällen, in denen nach der Vigantoldarreichung kein Schatten zu konstatieren war, handelt es sich ausschließlich um ältere Kinder. Das Auftreten des Schattens nach Vigantoldarreichung ist demnach vom Alter des Kindes abhängig.

Abb. 6.

Die Entstehungsursache der röntgenologisch nachweisbaren Knochenschatten bei infantiler Bleivergiftung ist noch ungeklärt. *Park, Jackson, Kajdi* und *Goodwin* wiesen histologisch nach, daß die Trabekeln, die sich stark und zahlreich gebildet hatten, am Knochenende röntgenologisch dichte Schatten zeigten. Nach ihrer Meinung befördert das Blei die enchondrale Ossifikation und die eigentümlichen Schatten an den Röhrenknochen werden teils durch die zahlreiche Bildung von Trabekeln, teils durch das Blei selbst hervorgerufen. Nach *Vogt* und *Aub* ist der Bleigehalt des Röhrenknochens, der röntgenologisch den Schatten zeigt, ungefähr 4,8mal so groß wie in der Diaphyse. Nach ihrer Ansicht wird der Schatten nur durch abgelagertes Blei verursacht.

Einige Autoren haben bereits mitgeteilt, daß sich der Bleischatten am langen Röhrenknochen auch bei Tierexperimenten erzeugen ließ. *Koga* konstatierte röntgenologisch an bleivergifteten Kaninchen eine Breitenzunahme der Epiphysenlinie am langen Röhrenknochen. Auch *Caffey* fand bei bleivergifteten Hunden, sowie *Kraft* und *Kato* bei bleivergifteten Kaninchen und Hunden röntgenologisch nachweisbare Schatten am langen Röhrenknochen. Dagegen konnten *Tokuyama* und *Nosu* in unserer Klinik bei akuter und chronischer Bleivergiftung (Vergiftungsdauer 15—112 Tage) sowohl bei jungen wie bei ausgewachsenen Tieren (Hund, Kaninchen, Ziege und Ratte) solche nicht bemerken, obwohl am Ende dieses Knochens eine ziemlich beträchtliche Bleimenge durch chemische Analyse nachweisbar war.

Die Ergebnisse der beiden Autoren werden wir in einer weiteren Mitteilung ausführlich behandeln.

Um festzustellen, ob der bei infantiler Bleivergiftung röntgenologisch bemerkbare Knochenschatten auf das abgelagerte Blei als solches zurückzuführen ist, unternahmen wir den folgenden Versuch. Wir

entkalkten Knochenteile von an Bleimeningismus verstorbenen Säuglingen, bei denen früher röntgenologisch dichte Schatten festgestellt wurden, 70 Tage lang in verdünnter Salzsäure (120 ccm destilliertes Wasser und 1 ccm Salzsäure [spez. Gewicht 1,19]) und brachten sie dann zur röntgenologischen Untersuchung. Es sei bemerkt, daß sich bei dieser Behandlung keine wesentliche Verminderung des Bleigehaltes im Knochen zeigte. So fanden wir z. B. am distalen Ende des Femur vor der Entkalkung 0,33 mg, während nach dem Entkalken immer noch 0,298 mg Blei aufgewiesen wurden. An den Knochenstellen, die vor der Entkalkung einen dichten Schatten gezeigt hatten, war nach der Behandlung der Schatten vollständig verschwunden (Abb. 6). Diese Tatsache beweist zu genüge, daß das im Knochenende abgelagerte Blei nicht die Ursache des Schattens bildet. Der Grund für die Entstehung der röntgenologisch nachweisbaren Knochenschatten bei infantiler Bleivergiftung ist sonach in einem anderen, noch unbekannten Faktor zu suchen.

Zusammenfassung.

1. Wir untersuchten alle Knochenteile von 115 Fällen infantiler Bleikrankheit röntgenologisch und konnten dabei in sämtlichen Fällen einen eigentümlichen Schatten an den Knochen feststellen. Dieses Resultat stimmt mit unserer früheren Mitteilung vollkommen überein.

2. Außerdem konstatierten wir in 21 unter 115 Fällen Verdickung oder sägeartige Veränderung an den langen Röhrenknochen (Radius, Femur, Tibia, Fibula und Ulna) und eine Verzögerung des Ossifikationsprozesses der Hand- und Fußwurzelknochenkerne.

3. Sogar 3 Jahre und 4 Monate nach der Ausheilung konnten wir noch Knochenschatten nachweisen. Durch röntgenologische Untersuchung ist sonach die Nachkrankheit der infantilen Bleikrankheit mit Sicherheit zu diagnostizieren.

4. Die Knochenschatten bei infantiler Bleikrankheit waren nach Vigantol-Calciumbehandlung dichter, breiter und schärfer begrenzt.

5. Wir konnten an gesunden Kindern nach langfristiger Vigantoldarreichung einen quer verlaufenden, bandförmigen Schatten, dessen röntgenologisches Bild dem Bleischatten ähnelt, am Ende der langen Röhrenknochen konstatieren.

6. Einige Autoren berichten von einem röntgenologisch nachweisbaren Knochenschatten bei bleivergifteten Tieren, wir selbst konnten jedoch solche nicht feststellen, obwohl wir analytisch in den Knochen dieser Tiere ziemlich viel Blei nachweisen konnten.

7. Was die Ursache des Schattens anbetrifft, so stimmen die amerikanischen Autoren darin überein, daß die Schatten entweder ausschließlich auf das abgelagerte Blei selbst oder zum mindesten mit auf dieses zurückzuführen seien. Wir behaupten jedoch, daß das Blei nicht die

wesentliche Ursache der Schatten ist, da der oben beschriebene Entkalkungsversuch mit Sicherheit dagegen spricht.

Literaturverzeichnis.

Caffey: Radiology **7** (1931). — *Goettche* u. *Keller:* Arch. Kinderheilk. **94** (1931). — *Heß* and *Lewis:* J. amer. med. Assoc. **91** (1928). — *Hirai:* Proc. imp. Acad. Tokyo **2** (1926). — *Kasahara* u. *Hiroshima:* Z. Kinderheilk. **53** (1932). — *Kraft* u. *Kato:* Fortschr. Röntgenstr. **46** (1932). — *Opitz:* Mschr. Kinderheilk. **46** (1930). — *Park, Jackscn* and *Kajdi:* Amer. J. Dis. Childr. **41** (1931). — *Park, Jackson, Goodwin* and *Kajdi:* J. Pediatr. **3** (1933). — *Vogt:* Amer. J. Roentgenol. **24** (1930). — *Weise:* Bruns' Beitr. **142** (1928). — *Wiener:* Mschr. Kinderheilk. **45** (1929). — *Wiskott:* Münch. med. Wschr. **1929**.

(Aus der Universitätskinderklinik in Budapest [Direktor: Prof. *E. v. Hainiss*].)

Die Veränderung des Gesamtkohlehydratgehaltes des Herzmuskels auf Wirkung des Diphtherietoxins.

Von

Dr. **Paul v. Kiss** und Dr. **Margarete Kulcsár.**

(Eingegangen am 23. Juni 1934.)

In einer früheren Mitteilung hat *v. Kiss* [1] darauf hingewiesen, daß die Pathologie der diphtherischen Zirkulationsstörungen nur dann eine allseitig befriedigende Erklärung findet, wenn die primären Ursachen dieser Kreislaufstörungen in den Herzveränderungen gesucht werden. Es wurde gezeigt, daß die diphtherischen Herzstörungen in eine *Früh-* und eine *Spätperiode* fallen. In der *Spätperiode der Krankheit* kann die Ursache der Kreislaufstörung in der tatsächlichen Schwäche des anatomisch ruinierten Herzmuskels gefunden werden. Diese Erklärung ist ohne weiteres annehmbar. Nicht so einfach ist die Lage, wenn wir die primäre Ursache der *im Frühstadium der Krankheit* entstehenden Blutkreislaufstörungen suchen. Wir sehen nämlich in einzelnen Fällen, daß die anatomischen Veränderungen am Herzen von Kindern, die in den ersten Tagen der Diphtherie unter den Symptomen einer schweren Kreislaufstörung umkamen, so gering waren, daß sie in keinem Verhältnis standen zum Grad der beobachteten Kreislaufstörung. Diese letzteren Befunde haben uns bewogen, die Ursache dieser *frühen*, schweren Zirkulationsstörungen nicht in Herzmuskelschwäche, sondern in der *Dysfunktion* des Herzens zu suchen. Wir konnten die Richtigkeit dieser Auffassung schon in einer früheren Mitteilung *(v. Kiss* [2]*)* durch serienweise aufgenommene Elektrokardiogramme beweisen, und heute sind wir uns bereits darüber klar, daß das Wesen der *frühen* diphtherischen Kreislaufstörungen in der Dysfunktion des Herzens zu suchen ist. Zweifellos wird diese Dysfunktion letzten Endes vom Diphtherietoxin verursacht, aber es ist noch nicht geklärt, welche toxischen Veränderungen im Leben bzw. im Stoffwechsel der Zellen es sind, als deren Folge die Störung der Herzfunktion erscheint.

Die vorliegende Arbeit bildet den ersten Teil der diese Frage betreffenden Untersuchungen, und zwar suchen wir jetzt die Frage zu beantworten, ob sich bei *frühen* diphtherischen Herzfunktionsstörungen in Tierversuchen *der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels* verändert.

Als Versuchstier diente das Meerschweinchen. Vor dem eigentlichen Versuch haben wir 10 gesunde Tiere, die gleiches Gewicht und Alter hatten, wie die vergifteten Tiere und denen gleiche Behandlung zuteil wurde, untersucht. Bestimmt wurde der Gesamtkohlehydratgehalt von 1 g Herzmuskel, dazu, um Vergleichsdaten

zu erhalten, bei allen diesen Tieren auch der Gesamtkohlehydratgehalt von 1 g Leber, sowie der Blutzuckerspiegel, bei 7 Tieren außerdem der Gesamtkohlehydratgehalt von 1 g Rumpfmuskel. Der Gesamtkohlehydratgehalt wurde nach dem von *Majer-Reisner* [3] modifizierten *Dische-Poppersche* [4] Verfahren bestimmt, der Blutzuckerwert nach *Hagedorn-Jensen.*

Das von *Majer-Reisner* modifizierte *Dische-Poppersche* Verfahren besteht in folgendem: 0,5 g Organ wird zerkleinert in einer Eprouvette aus Jenaer Glas mit 10 ccm destilliertem Wasser und 2,2 ccm 10%ige Salzsäure 2 Stunden lang im heißen Wasserbad digeriert. Nach Beendigung der Hydrolysierung wird der Inhalt der Eprouvette in einen Meßzylinder von 50 ccm gespült, die Eprouvette gründlich mit destilliertem Wasser nachgespült und dieses Spülwasser ebenfalls in den Zylinder gegeben und bis zum Zeichen mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Nun Filtration der Flüssigkeit, 1 ccm der Filtration wird in der Jenaer Eprouvette während des Auskühlens mit 9 ccm 77,5%ige Schwefelsäure (77,5 ccm Schwefelsäure mit 1,84 spezifischem Gewicht ist während des Abkühlens mit Wasser auf 100 ccm aufzufüllen) und 0,3 ccm 1%ige Indolalkohollösung versetzt. Alles wird gut vermengt, und für 10 Min. in ein heißes Wasserbad gestellt. Nach Abkühlen Vergleichung mit der auf gleicher Weise hergestellten Farbreaktion von 1 ccm Dextroselösung bekannter Konzentration. Wir haben zum Vergleich eine 0,02 bis 0,005%ige Dextroselösung angewendet. Die zu Beginn unserer Versuche benützte 0,02%ige Traubenzuckerlösung erwies sich als allzu konzentriert, deshalb gingen wir allmählich auf die 0,005%ige Lösung über. In den meisten Versuchen benützten wir diese Lösung. Wir nahmen die aufzuarbeitenden Organe sofort nach Schlachtung der Tiere in Arbeit und achteten mit besonderer Sorgfalt auf die Sauberkeit der benützten Gefäße.

Das in 1 ccm Filtrat befindliche Quantum des Gesamtkohlehydrates konnte mit Hilfe folgender Formel berechnet werden:

$$C_v = \frac{S}{S_v} C.$$

In dieser Formel bedeutet C_v das Quantum des in der unbekannten Lösung enthaltenen Gesamtkohlehydrates, C das in der Standardlösung enthaltene bekannte Zuckerquantum, S_v den Stand des Keiles in der unbekannten Lösung bei der Ablesung, S den Stand des Keiles in der Standardlösung bei Ablesung. Korrektionen wurden nicht vorgenommen.

Tabelle 1. Daten der gesunden Versuchstiere.

Nummer des Tieres	Stundenzahl zwischen letzter Mahlzeit und Tötung	Gesamtkohlehydratgehalt (mg) in 1 g Herzmuskel	1 g Rumpfmuskel	1 g Leber	Blutzucker mg-%
2	28	7,5	—	6,9	80
3	28	7,0	—	10,64	110
4	28	8,25	—	7,04	120
6	28	10,0	8,0	6,8	103
7	28	7,14	6,72	6,9	134
8	20	6,23	5,6	8,4	128
9	28	9,31	7,0	16,19	98
10	52	5,39	4,62	4,72	129
11	52	3,25	3,0	3,25	70
12	52	5,0	3,75	4,5	88,5

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß der günstigste Zeitpunkt für die Vornahme der Untersuchung 28 Stunden nach der letzten Mahlzeit ist. Jene Tiere, die 52 Stunden hungerten, ergaben sehr niedere Werte. Demgemäß wurden bei unseren weiteren Versuchen die Tiere 28 Stunden nach ihrer letzten Fütterung geschlachtet.

Die Werte der 28 Stunden nach der letzten Fütterung getöteten *gesunden Tiere* waren wie folgt: 1. Der *Blutzucker* wechselte zwischen

80—134 mg-%, der Mittelwert betrug 110 mg-%, 2. Die Grenzwerte des Gesamtkohlehydratgehaltes von 1 g *Herzmuskel* betrugen 6,23 bis 10 mg, der Mittelwert war 7,9 mg, 3. Der Gesamtkohlehydratgehalt von 1 g *Rumpfmuskel* bewegte sich zwischen 5,6—8 mg, der Mittelwert betrug 6,55 mg. 4. Die Grenzwerte des Gesamtkohlehydrates von 1 g *Leber* betrugen 6,8—16,19 mg, der Mittelwert war 8,98 mg.

Die eigentlichen Versuche an mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren wurden derart eingerichtet, daß wir die Meerschweinchen immer 28 Stunden nach der letzten Fütterung töteten. Zur Vergiftung benützten wir Toxin von bekanntem Titer (vom Leiter des Humanlaboratoriums der Phylaxia Serumwerke, Privatdozent Dr. *Kanyó* freundlichst zur Verfügung gestellt). Das benützte Toxinquantum tötete gleichaltrige und gleiche gewichtige Kontrolltiere in 24 Stunden. Mit dieser Zeiteinteilung erreichten wir, daß die Ablaufszeit der tödlich ausgehenden Diphtherievergiftung auf 24 Stunden herabgesetzt wurde, was der Einheitlichkeit der Versuche zum Vorteil gereichte. Wir haben die verschiedenen Abschnitte dieser tödlich verlaufenden Krankheit derart untersucht, daß wir den Zeitraum zwischen Toxininjektion und Schlachten der Tiere jeweilig änderten, und so haben wir erreicht, daß wir die Wirkung der in 24 Stunden sicher den Tod herbeiführenden Toxindosis nach 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 Stunden beobachten konnten. Das bedeutet, daß wir den Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels bestimmt haben bei einer Reihe von Tieren, bei denen wir die in 24 Stunden tödliche Toxindosis 4 bis 22 Stunden, d. h. bis zu der dem Tode unmittelbar vorangehenden Zeit, wirken ließen. Schon nach 6stündiger Toxinwirkung entstand schwache Cyanose, zu der sich nach 8 Stunden eine gelinde Mattigkeit gesellte. Nach 10 Stunden sträubte sich die Kopfbehaarung, nach 12 Stunden die Körperbehaarung, zeitweise zitterte das Tier. Auf 16stündige Toxinwirkung wurden die Extremitäten kalt, nach 18 Stunden traten die Augen hervor, und Dyspnoe und Nasenflügelatmung waren angedeutet. Nach 20 Stunden waren die Tiere bereits sehr matt und niedergeschlagen, sie hockten zumeist in einer Ecke, wenn wir sie umwarfen, konnten sie sich nur mühsam und langsam aufrichten. Nach 22 Stunden war der Zustand besorgniserregend, es trat schwere Dyspnoe auf, die Extremitäten waren ganz kalt, wenn wir die Tiere umwarfen, konnten sie sich nicht mehr erheben und es stand außer Zweifel, daß, hätten wir sie nicht geschlachtet, sie in Kürze umgekommen wären.

Wir haben mit dieser Versuchsserie erreicht, daß wir an betreffs Art, Alter und Körpergewicht gleichen Tieren bestimmen konnten, wie sich der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels sich einerseits ganz zu Anfang, als noch sämtliche klinische Anzeichen der Toxinwirkung fehlten, veränderte, anderseits wie es sich damit während des dem Tode unmittelbar vorangehenden schweren Kollapses und während der Übergangsstadien zwischen diesen zwei Grenzzuständen verhielt (Tabelle 2).

Es erhellt aus den Daten unserer Tabelle 2, daß nach 20stündiger und längerer Einwirkung der in 24 Stunden tödlichen Toxinmenge der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels steigt. Parallel damit steigt auch der Gesamtkohlehydratgehalt der Rumpfmuskeln und der Blutzucker, nicht aber der Gesamtkohlehydratgehalt der Leber. Diese Veränderung wird besonders klar bemerkbar, wenn wir die Mittelwerte einander gegenüberstellen (s. Tabelle 3).

Tabelle 2. Veränderung des Gesamtkohlehydratgehaltes der Herzmuskeln, Rumpfmuskeln und Leber sowie des Blutzuckers von Meerschweinchen auf Wirkung von Diphtherietoxin. 28 Stunden nach der letzten Fütterung.

Nummer des Tieres	Dauer der Toxinwirkung in Stunden	Gesamtkohlehydratgehalt (mg) in 1 g Herzmuskel	1 g Rumpfmuskel	1 g Leber	Blutzucker mg-%
13	4	8,45	7,75	10,3	105
40	4	5,05	5,35	11,35	114
39	6	6,65	7,15	6,65	93
15	6	7,15	12,5	7,20	117
16	8	6,6	7,10	12,3	130
17	8	6,65	5,4	7,6	170
18	10	8,0	5,55	8,65	146
19	10	6,8	5,1	7,65	139
20	10	9,0	6,5	8,45	123
21	10	7,2	6,1	9,2	126
22	12	7,0	7,5	10,0	145
23	12	8,3	7,0	8,2	95
24	12	6,6	6,5	15,45	162
25	14	8,7	8,0	7,8	120
26	14	10,2	8,1	22,2	144
27	16	7,1	7,5	6,1	125
28	16	5,7	6,65	8,3	146
30	18	3,7	3,9	3,35	130
31	18	8,25	7,6	6,2	141
32	18	7,65	8,25	7,05	133
33	20	9,05	6,65	6,85	145
34	20	9,25	6,2	7,4	155
36	22	11,6	7,15	8,3	103
37	22	12,95	10,75	10,75	165
38	22	12,8	12,15	9,05	147

Wir ersehen aus Tabelle 3, daß, wenn wir die seit der Injektion der tödlichen Toxindosis vergangene Zeit in 6 Abschnitte teilen, im *letzten Sechstel* der Krankheit der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels, verglichen mit dem von Gesunden, im Mittelwert eine Erhöhung von etwa 36% zeigt. Parallel mit diesem Wert und ungefähr in gleichem Maße steigt auch der Gesamtkohlehydratgehalt der Rumpfmuskeln und der Blutzuckerspiegel.

Tabelle 3. Vergleich der Mittelwerte.

	Gesunde Tiere	Dauer der Toxinwirkung länger als 20 Stunden	Differenz der beiden Werte in%
Herzmuskel . .	7,9	10,8	36,7
Rumpfmuskel .	6,55	8,58	30,9
Leber	8,98	8,47	
Blutzucker . .	110	143	30,0

Es wird unsere weitere Aufgabe bilden, zu untersuchen, welche Kohlehydrate die Erhöhung des Gesamtkohlehydratgehaltes des Herzmuskels bewirken.

Zusammenfassung.

1. Der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels, Rumpfmuskels (7 Tiere) und der Leber, sowie der Blutzucker von 10 gesunden Meer-

schweinchen betrug im Mittel: a) Herzmuskel 7,9 mg, b) Rumpfmuskel 6,55 mg, c) Leber 8,98 mg, d) Blutzucker 110 mg-%.

2. Bei 25 mit einer tödlichen Dosis von Diphtherietoxin injizierten Meerschweinchen zeigte im letzten Sechstel der Krankheitsdauer der Gesamtkohlehydratgehalt des Herzmuskels, verglichen mit dem von gesunden Tieren, im Mittelwert eine Erhöhung von etwa 36%. Parallel damit stieg auch der Gesamtkohlehydratgehalt des Rumpfmuskels und der Blutzuckerspiegel.

Literaturverzeichnis.

[1] *v. Kiss:* Acta paediatr. (Stockh.) **16**, 414—422. — [2] *v. Kiss:* Arch. Kinderheilk. **93**, 198—215; **94**, 97—128. — Mschr. Kinderheilk. **52**, 333—342. — Orvosképzés (ung.) **1932** Hainiss füzet. — [3] *Majer* u. *Reisner:* Biochem. Z. **263**, 340. — [4] *Dische* u. *Popper:* Biochem Z. **175**, 371.

Budapest VIII Golya Ucca 48 Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald
[Direktor: Prof. Dr. *de Rudder*].)

Statistisch-demographische Untersuchungen zur Frühsterblichkeit und Totgeburtlichkeit (zur „perinatalen Sterblichkeit").

Von

Käthe Reifarth.

(Eingegangen am 11. Juli 1934.)

Die Gesamtzahl der Todesfälle in der ersten Lebenszeit unter dem Gesichtspunkte vergeblicher Mutterschaft hat seit Jahrzehnten die Aufmerksamkeit zahlreicher Kreise auf sich gelenkt. Ob solche Mißerfolge menschlicher Fortpflanzungstätigkeit im Sinne einer Selektion für das Volksganze erwünscht sind oder nicht, ist erst mit der Erkenntnis der Natur dieser Mißerfolge möglich. So ist die Diskussion über das Zustandekommen dieser frühen Todesfälle denn zu einem zentralen Problem volksgesundheitlicher Art geworden.

Nach dem erstaunlichen Rückgang der Säuglingssterblichkeit in den letzten 3 Dezennien war es seit langem aufgefallen, daß eine Gruppe von Todesfällen von diesem Rückgange nicht betroffen wurde, die „*perinatale Sterblichkeit*", wie *v. Pfaundler* unlängst die „Sterbefälle kurz vor, während und gleich nach der Geburt, also Totgeburten und Säuglingsfrühsterblichkeit" zusammengefaßt hat.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zu untersuchen, ob die beiden entscheidenden Anteile der perinatalen Sterblichkeit, die „Frühsterblichkeit" Lebendgeborener in den ersten Lebenstagen einerseits, die Totgeburtlichkeit andererseits, bestimmte gemeinsame Gesetzmäßigkeiten aufweisen. Die endgültige Klärung jener Ursachenkomplexe, welche dieses perinatale Sterben vorwiegend bedingen, erschien zwar als letztes Ziel, ein Ziel, welches aber noch weiteren eingehenden Studiums bedarf. Es kam in dieser Arbeit mehr darauf an, eine Anzahl feststehender Tatsachen zu ermitteln, mit denen jeder Erklärungsversuch wird rechnen müssen.

Material. Da entsprechend aufgearbeitetes statistisches Material nicht vorlag, wurden die dieser Untersuchung zugrunde liegenden Zahlen an Ort und Stelle direkt den standesamtlichen Aufzeichnungen entnommen und dann zu Jahresgruppen oder in anderem Sinne zusammengefaßt, um kleinen, zufälligen Schwankungen möglichst zu entgehen. Aus dem letzteren Grunde wurden auch 2 (städtische) Beobachtungsbecken jeweils gesondert bearbeitet, um eine Kontrolle zu besitzen, was an ermittelten statistischen Beziehungen als „gesetzmäßig", und was als möglicherweise „zufällig" zu werten sei. Aus äußeren Gründen wurde das

standesamtliche Material zweier Großstädte, *Düsseldorf* und *Wuppertal*[1], den Untersuchungen zugrunde gelegt[2]. Zunächst ergaben sich in zeitlicher Hinsicht allbekannte und oft studierte Erscheinungen.

Wie überall im deutschen Reich ist auch in Düsseldorf und Wuppertal die Geburtenziffer stark zurückgegangen und gleichzeitig mit diesem Sinken der Geburtenziffer ist ein allgemeiner Rückgang der Säuglingssterblichkeit zu verzeichnen.

Während die Säuglingssterblichkeit in den Jahren 1900—1904 in Düsseldorf 19,4% und in Wuppertal 16,99% betrug, ist sie in den Jahren 1929—1932 auf 7,64% in Düsseldorf und 6,17% in Wuppertal gesunken.

1. Die Frühsterblichkeit.

Prinzipiell anders verhält sich — und auch das ist eine heute geläufige Feststellung — die Sterblichkeit der ersten Lebenstage, die „Frühsterblichkeit". Sie ist nicht nur relativ zur sinkenden Säuglingssterblichkeit angestiegen, sondern sie hat in jedem Beobachtungsbecken *absolut zugenommen*, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Tabelle 1. Sterblichkeit in den ersten Lebenstagen pro 100 Lebendgeborene überhaupt.

Jahre	Düsseldorf			Wuppertal		
	Am 1. Lebenstag	Am 1.—7. Lebenstag	Am 1.—10. Lebenstag	Am 1. Lebenstag	Am 1.—7. Lebenstag	Am 1.—10. Lebenstag
1900—1904 . . .	1,53	2,64	2,88	1,43	2,65	2,83
1905—1909 . . .	1,65	2,77	3,01	1,50	2,57	2,77
1910—1914 . . .	1,62	2,80	2,99	1,71	3,06	3,31
1920—1924 . . .	1,48	3,26	3,49	1,59	3,02	3,21
1925—1928 . . .	2,21	3,58	3,69	1,72	3,17	3,32
1929—1932 . . .	2,14	3,64	3,78	1,78	3,18	3,29

Ich verzichte darauf, den Anstieg für die einzelnen Lebenstage gesondert anzugeben. Auch hier zeigte sich eine bereits oftmals festgestellte Erscheinung, daß die zeitlichen Unterschiede am 1. Lebenstag am stärksten sind und mit jedem weiteren Tage geringer werden.

Dieser absolute *Anstieg der Frühsterblichkeit* wurde bisher nun *in sehr verschiedener Weise interpretiert:* 1. *Wendenburg* und *Schloßmann* führten ihn auf *allgemeine äußere Ursachen* (allgemeine Stillschwierigkeiten, ver-

[1] Bis 1929 wurden die Städte Elberfeld und Barmen, die jetzt zur Großstadt Wuppertal gehören, getrennt verwaltet. Die Untersuchungen von 1900—1928 erstrecken sich auf diese beiden Städte.

[2] Allen Stellen, welche mir bereitwilligst das Material zugänglich machten und welche mich beim Sammeln und Exzerpieren des Materiales in entgegenkommender Weise unterstützten, möchte ich auch an dieser Stelle nochmals meinen wärmsten Dank aussprechen. Aus Raumgründen mußte auf eine Veröffentlichung der absoluten Zahlen verzichtet werden; Interessenten steht jedoch dieses Ausgangsmaterial durch die Universitäts-Kinderklinik Greifswald gerne zur Verfügung.

mehrte Frauenarbeit u. ä.) zurück. 2. Andere Autoren suchten die Zunahme der Frühsterblichkeit durch rein demographische Vorgänge zu erklären. In Deutschland ist besonders *Rott* dafür eingetreten, daß das *relative Ansteigen von Erstgeburten die Frühsterblichkeit gesteigert habe.* Er setzt dabei naturgemäß als bewiesen voraus, daß die *Erstgeburten stärker als die nachfolgenden Geburten gefährdet sind.*

Moll hat angenommen, daß die *Hinausschiebung des Gebäralters* die Frühsterblichkeit entscheidend beeinflußt. Zu diesem Zwecke muß er annehmen, daß die Kinder bei zunehmendem Alter der Mutter erhöht gefährdet sind.

Da die Erklärungsversuche von *Rott* und *Moll* mit bisher zahlenmäßig nicht belegten Voraussetzungen arbeiten, schien es notwendig, diese Voraussetzungen zu prüfen.

Bereits *Lubinski* und *Cosack* konnten durch eingehende Untersuchungen an größerem Material für Breslau und Nürnberg nachweisen, daß die Annahme von *Rott* nicht zutrifft. *Die Erstgeborenen zeigen insgesamt eine niedrigere Frühsterblichkeitsquote als irgendeine Gruppe der Spätergeborenen.*

Die völlig gleiche Erscheinung zeigt sich sowohl für Düsseldorf als auch für Wuppertal, wie ich in Tabelle 2 zusammengestellt habe.

Da die gesonderte Betrachtung des 1. Lebenstages und der ersten 10 Lebenstage völlig gleiche Zahlenverhältnisse ergibt, beschränke ich mich auf die Angabe der Frühsterblichkeit innerhalb der ersten 7 Lebenstage.

Tabelle 2. Von jeweils 100 ehelichen Lebendgeburten gleicher Geburtenziffer starben innerhalb der ersten 7 Lebenstage.

In den Jahren	In Düsseldorf Geburtenziffer						
	I.	II.	III.	IV. und mehr	IV.	V.	VI. und mehr
1922—1924	**2,96**	2,51	3,02	3,49	2,60	3,24	4,46
1925—1928	**2,78**	2,86	3,29	4,38	4,15	4,21	4,80
1929—1932	**2,42**	3,12	4,38	5,50	5,17	5,43	5,99

In den Jahren	In Wuppertal Geburtenziffer						
	I.	II.	III.	IV. und mehr	IV.	V.	VI. und mehr
1922—1924	**2,33**	2,97	2,96	2,50	2,13	1,80	3,32
1925—1928	**2,08**	2,69	3,45	3,47	3,30	3,31	3,84
1929—1932	**2,37**	2,94	3,81	3,94	2,88	4,00	5,34

Gegen diese Aufstellung könnte allerdings der Einwand erhoben werden, daß bei Wirksamkeit beider demographischer Faktoren, der

Häufung der Erstgeburt und dem steigenden Alter der Mütter die Erstgeburten in der Berechnung der Tabelle 2 deshalb so günstig abschneiden, weil im Durchschnitt die Erstgeburten immer noch jüngeren Müttern zuzuordnen sein werden, als die weiteren Geburten. Um daher ganz sicherzugehen, habe ich mein Material nicht nur nach der Geburtenziffer, sondern auch noch nach Altersklassen der (ehelichen) Mütter ausgeschieden, wobei die Frühsterblichkeitsziffern auf die ersten 10 Lebenstage angegeben wurden, um größere absolute Zahlen zugrunde legen zu können (Tabelle 3).

Tabelle 3. Mütterliches Alter und Geburtenziffer in ihren Beziehungen zur Frühsterblichkeit innerhalb der ersten 10 Lebenstage.

1929–1932. Mütterliches Alter Jahre	Frühgestorbene von je 100 ehelichen Lebendgeburten								
	I. Geburt	davon gestorben	%	II. Geburt	davon gestorben	%	III. Geburt	davon gestorben	%
				Düsseldorf.					
Bis 20 . .	629	35	**5,56**	86	12	**13,95**	(9)	(2)	**(22,22)**
21—25 . .	3940	109	**2,76**	1403	70	**4,98**	413	27	**6,53**
26—30 . .	4054	84	**2,07**	2297	59	**2,56**	918	45	**4,90**
31—35 . .	1535	32	**2,08**	1556	39	**2,50**	927	31	**3,34**
36—40 . .	467	9	**1,92**	515	11	**2,13**	497	22	**4,42**
ab 41 und höher . .	82	2	**2,43**	91	1	**1,10**	134	3	**2,23**
				Wuppertal.					
Bis 20. . .	380	19	**5,00**	33	4	**12,12**	2	—	—
21—25 . .	2932	70	**2,38**	863	32	**3,70**	189	15	**7,93**
26—30 . .	3477	81	**2,32**	1670	56	**3,35**	691	31	**4,48**
31—35 . .	1436	31	**2,15**	1299	32	**2,46**	670	22	**3,28**
36—40 . .	438	15	**3,42**	534	12	**2,34**	450	12	**2,66**
ab 41 und höher . .	103	—	—	142	3	**2,11**	143	3	**2,09**

Die Untersuchungen über das Alter der Mutter konnten nur die Jahre 1929—1932 umfassen, da erst seit dieser Zeit das Alter der Mutter amtlich verzeichnet wird. Es sind nur die ehelich Geborenen erfaßt, weil die Geburtenziffer der unehelich Geborenen nicht vermerkt wird. Die Zahlen der Tabelle 3 beziehen sich aber immerhin auf insgesamt 19 553 Geburten in Düsseldorf und 15 452 Geburten in Wuppertal, also auf ein hinreichend großes Beobachtungsmaterial. Wie sich auch dann ergibt, besteht *selbst bei Zugrundelegung gleichalter Mütter nirgends eine Mehrgefährdung der Erstgeburten.* Auch bei gleichalten Müttern ist von Geburten abnorm junger Mütter unter 20 Jahren, welche in der Gesamtbevölkerung zahlenmäßig zurücktreten, abgesehen — die Sterblichkeit bei den Erstgeburten bedeutend niedriger; ein leichter Anstieg der

Frühsterblichkeit Erstgeborener ist erst bei Müttern über 35 Jahren, und nur für Wuppertal, d. h. nicht generell zu erkennen.

Damit ist sowohl die Annahme von *Rott*, wie jene von *Moll* widerlegt, ja es ergibt sich sogar eine Mehrgefährdung von Kindern jüngster Mütter, ein Ergebnis, das mit geburtshilflichen Erfahrungen im guten Einklang steht.

Tabelle 4. Erhöhte Frühsterblichkeit und stärkerer Anstieg dieser bei unehelichen Kindern gegenüber den analogen Zahlen ehelicher Kinder.

Jahr	Auf 100 *uneheliche* Lebendgeborene entfallen Gestorbene am			Auf 100 *eheliche* Lebendgeborene entfallen Gestorbene am		
	1. Lebenstag %	1.–7. Lebenstag %	1.–10. Lebenstag %	1. Lebenstag %	1.–7. Lebenstag %	1.–10. Lebenstag %
			Düsseldorf.			
1900—1904 . . .	1,81	3,91	4,29	1,51	2,54	2,77
1905—1909 . . .	1,70	3,52	3,93	1,65	2,71	2,93
1910—1914 . . .	2,51	4,58	4,98	1,53	2,61	2,79
1920—1924 . . .	2,21	5,43	5,90	1,39	3,02	3,23
1925—1928 . . .	4,24	7,34	7,49	2,00	3,18	3,29
1929—1932 . . .	4,03	7,09	7,46	1,96	3,32	3,43
			Wuppertal.			
1900—1904 . . .	1,89	4,96	5,46	1,41	2,54	2,71
1905—1909 . . .	1,71	3,94	4,23	1,48	2,47	2,66
1910—1914 . . .	2,10	3,72	4,04	1,67	2,99	3,23
1920—1924 . . .	2,55	5,10	5,48	1,49	2,78	2,95
1925—1928 . . .	2,53	4,79	4,89	1,60	2,93	3,09
1929—1932 . . .	2,96	5,10	5,26	1,62	2,92	3,03

Auch *Federhen* konnte für den Landkreis Dortmund eine stärkere Beteiligung der Geburten älterer Erstgebärender an der Frühsterblichkeit nicht nachweisen.

Es können somit demographische Ursachen zur Erklärung der Frühsterblichkeit nicht herangezogen werden.

Für die Suche nach anderen Ursachen schien zunächst am wichtigsten die Feststellung weiterer Gesetzmäßigkeiten.

Die größere Frühsterblichkeit unehelicher Kinder gegenüber jener der ehelichen Kinder ergab sich in Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Untersuchern *(Lubinski-Cosack, Schloßmann, Seiffert)* auch für die hier bearbeiteten Gebiete.

Dabei zeigt sich, daß trotz erhöhter Fürsorge für die uneheliche Mutter und für das uneheliche Kind der *Anstieg* der *Frühsterblichkeit Unehelicher* seit Jahrhundertbeginn ganz erheblich *stärker ist, als jener der Ehelichen.* In Tabelle 4 sind diese Zahlen zusammengestellt.

Von jeher aufgefallen ist dann anscheinend eine Erscheinung von grundsätzlicher Bedeutung, die *Übersterblichkeit der Knaben.* Diese

Beziehungen wurden zunächst weiter verfolgt (vgl. Tabelle 5). *Es findet sich auch bei der Frühsterblichkeit stets eine Mehrsterblichkeit der Knaben gegenüber den Mädchen*, und zwar bei Gegenüberstellung der absoluten Prozentzahlen.

Nicht ganz so gesetzmäßig ist das Ergebnis bei der Untersuchung der Frage, wie die beiden Geschlechter sich hinsichtlich des Frühsterblichkeits*anstieges* in den letztvergangenen Jahrzehnten verhalten (Tabelle 5).

Tabelle 5. Anstieg der Frühsterblichkeit bei den beiden Geschlechtern, bei Knaben fast durchweg stärker als bei Mädchen.

Jahre	Auf 100 Lebendgeborene je gleichen Geschlechtes entfallen Gestorbene am					
	1. Lebenstag		1.—7. Lebenstag		1.—10. Lebenstag	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
			Düsseldorf.			
1900—1904 . . .	1,74	1,32	2,92	2,34	3,17	2,57
1905—1909 . . .	1,83	1,46	3,06	2,47	3,33	2,67
1910—1914 . . .	1,76	1,48	3,19	2,38	3,40	2,57
1920—1924 . .	1,65	1,29	3,54	2,97	3,79	3,18
1925—1928	2,48	1,94	4,01	3,12	4,13	3,24
1929—1932 . . .	2,42	1,84	4,20	3,05	4,34	3,18
entsprechend einer Zunahme in %.	39,1	39,2	43,8	28,4	36,9	23,7
			Wuppertal.			
1900—1904 . . .	1,57	1,29	2,94	2,35	3,13	2,53
1905—1909 . . .	1,78	1,20	2,97	2,14	3,18	2,34
1910—1914 . . .	1,94	1,47	3,41	2,69	3,66	2,93
1920—1924 . . .	1,71	1,47	3,42	2,59	3,64	2,74
1925—1928 . . .	1,88	1,55	3,54	2,77	3,72	2,90
1929—1932 . . .	2,00	1,56	3,63	2,72	3,72	2,85
entsprechend einer Zunahme in %.	27,3	20,9	23,4	15,7	18,9	12,6

Die von *Lubinski* und *Cosack* für Breslau und Nürnberg als „gesetzmäßig" festgestellte stärkere Zunahme der Frühtodesfälle bei den *Mädchen* konnte für Düsseldorf und Wuppertal *nicht* ermittelt werden.

Im Gegensatz war sogar *der Frühsterblichkeitsanstieg in beiden Beobachtungsgebieten bei den Knaben ein merklich größerer, als bei den Mädchen*; eine Ausnahme macht nur der 1. Lebenstag für die Düsseldorfer Geburten, wo der Anstieg für beide Geschlechter in annähernd gleichem Ausmaße erfolgte (für die Mädchen 0,3% stärker als für die Knaben).

Da kein Anlaß besteht, die sorgfältigen Erhebungen von *Lubinski* und *Cosack* als nicht hinreichend zuverlässig zu betrachten, so ergibt sich also, daß *ein stärkerer Frühsterblichkeitsanstieg der Knaben bis heute*

nicht als Gesetzmäßigkeit festzustellen ist, sondern nur gelegentlich zu beobachten ist.

2. Die Totgeburtlichkeit.

Die statistische Erfassung der „*Totgeburt*" ist eine zweifellos ungenauere; erst in letzten Jahren ist durch eine *internationale Vereinbarung* wenigstens theoretisch eine präzise Formulierung aufgestellt worden, indem als Totgeburt ein lebensfähiges Kind bezeichnet wird, das nicht geatmet hat und als Grenze für die Feststellung der Lebensfähigkeit eine Mindestlänge von 35 cm bestimmt wurde. In der Praxis ist diese an sich präzise Bestimmung jedoch namentlich nach der Abgrenzung von der Fehlgeburt nicht ganz leicht. Voraussetzung ist schon eine genaue Messung der Körpergröße durch die Hebamme. Man könnte sich nun allerdings denken, daß Fehler durch den in beiden Richtungen waltenden „Zufall" ausgeglichen würden und bei den großen Zahlen, welche Geburtenziffern eines größeren Gebietes stets darstellen, nicht mehr zur Geltung kämen. Dem wäre so, wenn nicht ein äußerer, sozusagen „*wirtschaftlicher*" *Einfluß selektierend* hier eingegriffen hätte, welcher *früher* nach der *einen*, *später* nach der *gegenteiligen Richtung* sich auswirkte; *Reploh* hat auf diese Fehlermöglichkeit hingewiesen. Während vor dem Kriege die Meldung eines lebensfähigen, totgeborenen Kindes eine wirtschaftliche Belastung infolge erhöhter Beerdigungskosten bedeutete und daher in Grenzfällen möglichst umgangen wurde, d. h. solche Kinder noch als standesamtlich nicht meldepflichtige „Fehlgeburten" bezeichnet wurden, erfolgte mit Ausbau der verschiedenen Versicherungen eine Umkehrung der Verhältnisse. Die Geburt eines zwar toten aber lebensfähigen und daher standesamtlich gemeldeten Kindes brachte nennenswerte wirtschaftliche Vorteile, welche die Beerdigungskosten aufwogen (Sterbegeld, Wochenhilfe, Krankenkassenleistung); Mütter waren nunmehr an der standesamtlichen Meldung interessiert. Man wird sich bei Verwendung von statistischen Zahlen dieser Umstände bewußt bleiben müssen.

Die *Totgeburtlichkeit* zeigt zunächst *hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufes und* ihres Verhaltens *bei Ehelichen und Unehelichen gewisse Übereinstimmungen mit der Frühsterblichkeit.* Zieht man aber die genannten Umstände in Rechnung, so fällt aus der Zusammenstellung der entsprechenden Zahlen der Tabelle 6 auf, daß der Anstieg der Totgeburtlichkeit nicht entfernt das Ausmaß des Frühsterblichkeits*anstieges* erreicht, ja man könnte sich denken, daß die geringen Unterschiede vielleicht sogar durch eben die genannte Selektion des Wirtschaftlichkeitsfaktors bedingt sein könnten. In dieser Auffassung wird man noch bestärkt durch den *anderen zeitlichen Verlauf der Totgeburtlichkeit*, der in beiden Beobachtungsbecken gleichsinnig sein *Maximum* fast ausnahmslos *in den Inflationsjahren* erreicht, um dann wieder sehr merklich

Tabelle 6. Totgeburtlichkeit in ihrem zeitlichen Verhalten bei Geburten überhaupt, bei ehelichen und unehelichen Geburten und gesondert nach Geschlecht[1].

Totgeborene	1900 bis 1904	1905 bis 1909	1910 bis 1914	1920 bis 1924	1925 bis 1928	1929 bis 1932
			Düsseldorf.			
Von je 100 Geburten überhaupt . .	2,47	2,55	2,55	3,52	3,18	2,85
Von je 100 ehelichen Geburten .	2,34	2,39	2,34	3,25	2,96	2,73
Von je 100 unehelichen Geburten .	4,11	4,31	4,53	5,88	5,27	4,17
Von je 100 Knabengeburten	2,67	2,70	2,74	3,60	3,33	3,05
Von je 100 Mädchengeburten . .	2,25	2,39	2,35	3,44	3,03	2,64
			Wuppertal.			
Von je 100 Geburten überhaupt .	3,01	3,00	3,10	3,60	3,43	3,21
Von je 100 ehelichen Geburten .	2,90	2,89	2,97	3,30	3,39	3,16
Von je 100 unehelichen Geburten .	5,25	4,41	4,35	6,16	3,71	3,60
Von je 100 Knabengeburten	3,21	3,27	3,30	3,73	3,52	3,45
Von je 100 Mädchengeburten . .	2,79	2,70	2,89	3,45	3,34	2,96

abzusinken. Demgegenüber zeigten die Zahlen der Tabelle 1, daß die Frühsterblichkeit auch in den Jahren nach der Inflation weiter anstieg. Auch bei gesonderter Betrachtung der Ehelichen und Unehelichen, sowie der beiden Geschlechter tritt diese Erscheinung zutage.

Eine Übersterblichkeit der Knaben kommt auch bei den Totgeburten sehr eindeutig zum Ausdruck, wobei das Verhältnis der Knabentotgeburtlichkeit zur Mädchentotgeburtlichkeit nicht durch jenen obengenannten Selektionsfaktor beeinflußt sein kann. Diese biologisch prinzipielle Erscheinung haben also Frühsterblichkeit und Totgeburtlichkeit jedenfalls gemeinsam.

Diese gesetzmäßige Knabenübersterblichkeit hat denn auch von erbbiologischer Seite *(Lenz, v. Pfaundler)* eine gut begründete Erklärung gefunden. Sie gilt vorwiegend als *Auswirkung von geschlechtsgebundenen recessiven Letal- bzw. Subletalfaktoren,* welche beim weiblichen Geschlecht durch das zweite Geschlechtschromosom überdeckt werden, beim nur ein Geschlechtschromosom führenden männlichen Geschlecht hingegen zur Auswirkung kommen müssen.

[1] Kürze halber wurden die Zahlen nur auf Geburten überhaupt angegeben, die Umrechnung auf Lebendgeburten fortgelassen.

Tabelle 7. Mütterliches Alter und Geburtenziffer in ihren Beziehungen zur Totgeburt.

1929—1932 Alter, Jahre	Es entfallen von je 100 ehelichen Gesamtgeburten der betrachteten Gruppe an Totgeburten auf								
	I. Geburt Ges.-Zahl	davon totgeboren	%	II. Geburt Ges.-Zahl	davon totgeboren	%	III. Geburt Ges.-Zahl	davon totgeboren	%
				Düsseldorf.					
Bis 20. . .	646	17	2,63	89	3	3,37	9	—	—
21—25 . .	4021	81	2,01	1435	32	2,23	427	14	3,27
26—30 . .	4166	112	2,68	2342	45	1,92	936	18	1,92
31—35 . .	1584	49	3,09	1601	45	2,81	949	22	2,31
36—40 . .	482	15	3,11	529	14	2,64	507	10	1,97
ab 41 und höher . .	86	4	4,65	98	7	7,14	138	4	2,90
				Wuppertal.					
Bis 20. . .	394	14	3,55	35	2	5,71	2	—	—
21—25 . .	3006	74	2,46	883	20	2,26	201	12	5,97
26—30 . .	3564	87	2,44	1712	42	2,45	711	20	2,81
31—35 . .	1510	74	4,90	1333	34	2,55	693	23	3,31
36—40 . .	463	25	5,40	548	14	2,55	457	7	1,53
ab 41 und höher . .	105	2	1,90	147	5	3,40	151	8	5,30

Nach den bei der Frühsterblichkeit diskutierten demographischen Fragen schienen gleiche Untersuchungen für die Totgeburtlichkeit noch von Interesse.

Es war also zu untersuchen der Anteil der Totgeburten bei den einzelnen Schwangerschaftsziffern verschieden alter Mütter. Es ließen sich auch hier nur wiederum die ehelich Totgeborenen ermitteln, und zwar wegen mangelnder Angaben in den früheren Jahren nur für einen Zeitraum von 4 Jahren, der keine sehr großen Ziffern ermöglichte. In Tabelle 7 sind diese Zahlen zusammengestellt.

Die Totgeburtlichkeit von Kindern gleichalter Mütter ist innerhalb der ersten 3 Schwangerschaften unabhängig von der Ziffer der vorliegenden Schwangerschaft; sie steigt oder fällt sehr regellos mit fortschreitender Zahl der ersten 3 Schwangerschaften. Dagegen zeigt die *Totgeburtlichkeit* im Gegensatz zur Frühsterblichkeit eine *stärkere Abhängigkeit vom Alter der Mutter*; sie steigt bereits nach dem 30. Lebensjahr fast durchweg erheblich an.

Zusammenfassung.

Die beiden wesentlichen Anteile perinataler Sterblichkeit — die Frühsterblichkeit innerhalb der ersten Lebenstage und die Totgeburtlichkeit — wurden für zwei verschiedene Beobachtungsbecken in ihren zeitlichen und demographischen Beziehungen untersucht. Sie zeigen als einzige statistische Parallele die bekannte *Übersterblichkeit des männlichen Geschlechtes.*

Der für die Frühsterblichkeit vielfach und auch hier nachgewiesene Anstieg in den letzten Jahrzehnten ist für die Totgeburtlichkeit zum mindesten nicht in diesem Ausmaße nachweisbar, zeigt anderen zeitlichen Verlauf und ist vielleicht überhaupt lediglich durch selektiv auf die Statistik wirkende äußere Umstände vorgetäuscht.

Der genannte Frühsterblichkeitsanstieg ist durch demographische Ursachen (gehäufte Erstgeburten oder höheres Gebäralter der Mutter) nicht erklärbar.

Es zeigt sich vielmehr, daß Erstgeburten bei gleichem Alter der Mutter gegenüber späteren Geburten nicht erhöht gefährdet sind, und daß ein Einfluß des Mutteralters auf die Frühsterblichkeit und im Gegensatz zur Totgeburtlichkeit sicher nicht vor dem 35. Lebensjahre, dort aber noch inkonstant, nachzuweisen ist.

Vorstellungen, welche die Frühsterblichkeitszunahme zu erklären versuchen, müssen bestehende Unterschiede im gleichzeitigen Verhalten der Totgeburtlichkeit außerdem berücksichtigen.

Literaturverzeichnis.

Federhen: Gesdh.fürs. Kindesalt. **5**, 402 (1930). — *Lenz:* In *Baur-Fischer-Lenz:* Menschliche Erblichkeitslehre und Rassenhygiene, 3. Aufl., München 1932. — *Lubinski:* Z. Hyg. **112**, 191 (1931); **112**, 198 (1931). — *Lubinski* u. *Cosack:* Z. Hyg. **111**, 143 (1930). — *Moll:* Gesdh.fürs. Kindesalt. **3**, 110 (1928). — *Pfaundler, v.:* Z. Gesdh.fürs. u. Schulgesdh.pfl. **1**, 1 (1934). — *Reploh:* Gesdh.fürs. Kindesalt. **5**, 292 (1930). — *Rott:* Gesdh.fürs. Kindesalt. **1**, 33 (1925). — Z. soz. Hyg. **3**, 521 (1928). — Mschr. Kinderheilk. **41**, 327 (1928). — *Schloßmann:* Klin. Wschr. **1927**, 1248. — *Seiffert:* Münch. med. Wschr. **1929**, 1807. — Arch. soz. Hyg. **2**, 305 (1926/27). *Wendenburg:* Gesdh.fürs. Kindesalt. **2**, 107 (1926).

Univ.-Kinderklinik Greifswald.

Kleine Mitteilungen.

(Aus der Kinderabteilung des I. Hospitals der Sun Yat Sen-Universität, Canton, (China) [Leitung: Vizeprof. Dr. *Fritz Schmerel*].)

Ein Fall von Agranulocytose im Säuglingsalter.

Von

Fritz Schmerel.

(Eingegangen am 23. Juni 1934.)

Die Agranulocytose, deren Hauptmerkmal eine hochgradige Verringerung der weißen Blutkörperchen ist, gilt als eine Erkrankung, die ganz vorwiegend Erwachsene befällt. *W. Schulz* [1] und *U. Friedemann* [2], die sie im Jahre 1922 unabhängig von einander entdeckt haben, erwähnen in ihren ersten Beschreibungen nur Erwachsene. Im Kindesalter dagegen scheint sie äußerst selten zu sein; bei Säuglingen ist sie meines Wissens noch nie beobachtet worden.

In einer Arbeit von *Givan* und *Shapiro* [3] werden zwar 30 Fälle von Agranulocytose im Kindesalter aus dem Weltschrifttum zusammengestellt. Leider aber ist in einer großen Zahl der Veröffentlichungen der Krankheitsbegriff zu weit gesteckt, und die genannten Verfasser haben dies offenbar ebenfalls getan. Weitaus die meisten der von ihnen angeführten Fälle haben krankhafte Veränderungen nicht nur im weißen, sondern auch im roten Blutbild, oder sie weisen eine Verminderung der Thrombocyten auf, gehören also in das Gebiet der Aleukie *(Klemperer)* oder der aplastischen Anämie *(Frank)* oder auch zu dem Formenkreis der lymphatischen Erkrankungen. Alle diese Krankheitsbilder aber sind scharf von der Agranulocytose zu trennen, eine Ansicht, die neuerdings von fast allen auf diesem Gebiet erfahrenen Klinikern geteilt wird.

Die genaue Prüfung der erwähnten 30 Fälle von vermeintlicher Agranulocytose im Kindesalter muß berücksichtigen, daß nur solche als echte Agranulocytose anzuerkennen sind, die mit ausschließlicher Verminderung der neutrophilen Leukocyten einhergehen und keine wesentliche Herabsetzung der Erythrocyten- oder der Thrombocytenzahlen zeigen; dementsprechend tritt bei der Agranulocytose auch die Blutungsbereitschaft in den Hintergrund.

So enthält die Mitteilung von *Givan* und *Shapiro* im ganzen nur 4 Fälle (Nr. 3, 6, 13, 16), die das klinische Bild und den charakteristischen Blutbefund der Agranulocytose aufweisen. Diese Fälle sind in den Jahren 1927—31 von *J. Weiss* [4], *Dayton* [5], *Baldridge* und *Needles* [6] und *Raillet* und *Ginsbourg* [7] veröffentlicht worden. Das Alter der erkrankten Kinder

schwankte zwischen 6 und 12 Jahren; zwei waren männlichen, zwei weiblichen Geschlechts. Alle vier Kinder sind der Krankheit erlegen.

Dank dem Umstand, daß ich in früheren Jahren unter Leitung von *U. Friedemann* die Agranulocytose an Hand von Dutzenden von Fällen durch eigene Anschauung kennen gelernt habe, bin ich in der Lage, diesen Fällen einen weiteren hinzuzufügen, der mir insofern bemerkenswert erscheint, als es meines Wissens *der erste Fall von Agranulocytose ist, der bei einem Säugling beobachtet wurde.*

Es handelt sich um einen 12 Monate alten Knaben, der im I. Hospital der hiesigen Sun Yat Sen-Universität eingeliefert wurde. *Anamnese:* Früher nie ernstlich krank gewesen. Ernährung mit Muttermilch. Mit 6 Monaten Pockenschutzimpfung.

Vor 3 Wochen erkrankte das Kind leicht, mit geringem Fieber und etwas Husten. Nach vorübergehender Besserung des Zustandes allmählich zunehmende Verschlechterung der Stimmung, mangelhafter Appetit und mäßige Gewichtsabnahme. Seit 8 Tagen plötzliche Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, hohes Fieber, zunehmende Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Abmagerung, Verstopfung, etwas Husten. Vor mehreren Tagen trat auf dem Nasenrücken ein „Ausschlag" auf. Die Krankheit wurde von dem behandelnden Arzt als Pneumonie angesehen.

Status. Abgemagertes, 12 Monate altes Kind von mittlerer Körperlänge und normal entwickeltem Knochenbau. Schwerer Allgemeinzustand. Apathie, ängstlicher Gesichtsausdruck. Cyanose. Blässe. Verminderte Hautspannung. Beschleunigte Atmung. Keine Drüsenschwellungen tastbar. *Auf dem Nasenrücken befindet sich ein pfenniggroßer Bezirk, der aus mehreren schwarzbräunlich verfärbten, bis linsengroßen, oberflächlich-nekrotischen Flecken besteht, die von einem schmalen, mattglänzenden, blauroten Saum umgrenzt* sind. Kein Eiter nachweisbar. Zunge trocken, belegt, Mund- und Rachenschleimhaut blaß, Tonsillen sehr klein.

Lunge. Beiderseits vereinzelte nichtklingende R. G. Klopfschall o. B. Herz: Aktion beschleunigt, regelmäßig. Töne rein. Puls weich, klein, 124/min. Leib: leicht aufgetrieben, weich. Leber eben, Milz nicht tastbar. Nervensystem: o. B. Temperatur: 39,5 ° C. Atmung: 50/min. *Diagnose:* Verdacht auf Agranulocytose. *Blutbefund:* Hämoglobin: 73%; rote Blutkörperchen: 4,6 Mill./cbmm. Weiße Blutkörperchen: 1300 Mill./cbmm.

Im Ausstrich finden sich keine krankhaften Formen der R. B. und reichlich Blutplättchen. W. B. dagegen sehr spärlich, darunter *fast ausschließlich kleine und große Lymphocyten und einige Monocyten.* Von neutrophilen Zellen waren auf einem Objektträger im ganzen nur 1 stabkernige und 1 jugendliche zu sehen.

Die röntgenologische Lungenaufnahme ergab: Beiderseits vermehrte Hiluszeichnung. Kein Anhalt für Infiltrat. Im übrigen o. B.

Die *Behandlung* bestand außer subcutanen Infusionen und Verabreichung von Kreislaufmitteln in einer Omnadineinspritzung (2 ccm) und in Röntgenreizbestrahlung der Röhrenknochen mit 1/20 HED (nach *Friedmann*[8]). In den nächsten Stunden aber verschlechterte sich der Zustand weiter. Die Leukocytenzahl fiel auf 600 und das Kind starb nach einigen weiteren Stunden. Die Sektion wurde, wie leider fast regelmäßig in Südchina, von den Angehörigen nicht erlaubt.

Sowohl der Verlauf der Erkrankung wie der klinische Befund sprechen für die Diagnose der Agranulocytose. Wie aus dem Blutbefund hervorgeht, waren lediglich die *weißen* Blutkörperchen, und von ihnen in der Hauptsache die Neutrophilen, befallen. Die trocknen, reaktionslosen Hautnekrosen auf dem Nasenrücken glichen vollkommen den Veränderungen, wie ich sie früher in anderen Fällen habe beobachten können.

Leider hatten wir keine Gelegenheit, eine Blutaussaat vorzunehmen; aber selbst ein positives Ergebnis hätte an der Diagnose kaum einen Zweifel aufkommen lassen. Daß die Mundhöhle und die Tonsillen in unserem Falle unverändert waren, ließe sich mit der noch mangelhaften Ausbildung des lymphatischen Gewebes beim Säugling erklären. Zudem gibt es eine große Reihe von Agranulocytosefällen, bei denen die Erkrankung völlig ohne sichtbare Haut- und Schleimhauterkrankung verlaufen und die Diagnose lediglich auf Grund des Blutbefundes gestellt worden ist. Ich habe daher keine Bedenken, den beschriebenen Fall als eine *Agranulocytose (im engeren Sinne)* anzusprechen.

Es ist zu erwarten, daß unserer Beobachtung weitere entsprechende Veröffentlichungen folgen werden. Erst eine solche Bestätigung wird erlauben, die Agranulocytose des Säuglingsalters als eine gesicherte Tatsache zu betrachten.

Literaturverzeichnis.

[1] *Schulz:* Dtsch. med. Wschr. **1922**, 144. — [2] *Friedemann, U.:* Med. Klin. **1923**, Nr 41. — [3] *Givan* u. *Shapiro:* Amer. J. Dis. Childr. **46**, Nr 3 (1933). — [4] *Weiss, J.:* Wien. Arch. inn. Med. **14**, 303 (1927). — [5] *Dayton:* Northwest. Med. **27**, 436 (1928). — [6] *Baldridge* u. *Needles:* Amer. J. med. Sci. **181**, 533 (1931). — [7] *Raillet* u. *Ginsbourg:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 1318 (1930). — [8] *Friedemann, U.:* Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 52. — [9] *Willi:* Jb. Kinderheilk. **142** (1934).

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Graz [Vorstand: Prof. Dr. *A. Reuß*].)

Pemphigus neonatorum simplex congenitus.

Von

Dr. Karl Herzmann.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 6. Juli 1934.)

Zum Unterschied von dem meist angeborenen syphilitischen Pemphigus entstehen die zahlreichen übrigen pemphigoiden Erkrankungen des Neugeborenen auf Grund einer post partum erfolgenden Infektion und treten dementsprechend zwischen dem 2. und 10. Lebenstage auf. Von angeborenen nicht luischen Pemphigusformen kennen wir bloß den von *Mautner* und einige Jahre später von *Kuse* beobachteten, von ihnen als „hereditarius" bezeichneten, mit Bildung oft tiefgreifender Ulcera einhergehenden malignen Pemphigus, bei welchem sich übrigens die genannten Autoren bezüglich der kongenitalen Natur der Erkrankung nur auf anamnestische Angaben stützten, und einen benignen Pemphigus congenitus. Auch bei diesen handelt es sich um ein seltenes Vorkommnis.

Labhardt und *Wallart* brachten im Jahre 1908 eine Zusammenstellung der seit 1794 bekannten Fälle, von denen mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte, daß sie angeboren seien. Seit dieser Mitteilung wurden in der Literatur bis heute nur noch je 2 solche Fälle von *Freeman* und *Werther* beschrieben.

Alle Fälle, die einwandfrei als Pemphigus *congenitus* angesehen werden können, stimmen sowohl bezüglich der kurzen Erscheinungsdauer als auch des benignen Verlaufes überein. Während *Labhardt* und *Wallart* in einem Fall im Blaseninhalt Staphylokokken fanden, *Freeman* das einemal Staphylo-, das anderemal Streptokokken, waren in einzelnen Fällen keine pathogenen Keime nachzuweisen. *Freeman* konnte beobachten, daß in beiden von ihm untersuchten Fällen Geschwister der an Pemphigus congenitus leidenden Neugeborenen später ebenfalls an einem Bläschenausschlag erkrankten, während die Mutter gesund blieb; *Werther* hingegen beschrieb 2 Fälle, wobei das einemal die Mutter nur zur Zeit der Geburt, das anderemal seit mehreren Jahren an einem chronischen Pemphigus litt. Bei genauer Durchsicht der veröffentlichten Fälle hat man wohl den Eindruck, daß es sich bei den als Pemphigus congenitus beschriebenen Formen um Affektionen verschiedener Ätiologie handeln müsse.

Der Fall von Pemphigus congenitus, über den nachstehend berichtet wird, scheint nicht nur in Anbetracht seiner Seltenheit, sondern auch

deshalb erwähnenswert, weil wir die Erkrankung in ihrem Verlauf von der Geburt des Kindes bis zur völligen Genesung verfolgt hatten.

Es handelte sich um das 6. Kind einer 32jährigen Frau, die im zweiten und vierten Schwangerschaftsmonat an einem Bläschenausschlage gelitten hatte, der ohne jede Behandlung nach etwa 14 Tagen abheilte. Die Familienanamnese gab keinen Anhaltspunkt für ähnliche Hautaffektionen oder luische Erkrankungen. Zur Zeit der Geburt hatte die Frau keinerlei Hauterscheinungen. Auch von den Geschwistern des Kindes litt keines als Neugeborenes oder später an einem ähnlichen Ausschlage. Die Geburt selbst war vollkommen normal (1. Hinterhauptslage; Beginn der Preßwehen 3 Uhr morgens, Blasensprung um 8 Uhr, Geburt um 9 Uhr 30 Min. des gleichen Vormittags). Die Frau wurde nach dem Blasensprunge nicht mehr innerlich untersucht. Das Kind hatte ein Geburtsgewicht von 3920 g, eine Länge von 51 cm und bot alle Zeichen eines gesunden ausgetragenen Neugeborenen. An der rechten Bauchseite und in der Gegend der rechten Axilla zeigte das Kind gleich nach der Geburt einige hirsekorn- bis kleinlinsengroße Bläschen, die mit einer klaren Flüssigkeit gefüllt waren und auf einer vollkommen intakten Epidermis aufsaßen (siehe Abb. 1, am 1. Lebenstage aufgenommen). Vereinzelte derartige Bläschen waren auch am harten Gaumen zu sehen. Die Mund- und Rachenhöhle zeigte sonst keinerlei Besonderheiten, die sichtbaren Schleimhäute waren gut durchblutet. Die Haut war außer den befallenen Partien dermatologisch vollkommen rein, gut durchblutet und zeigte keinerlei cyanotische Verfärbung. Die Herztöne waren rein und kräftig. Das Abdomen war in Thoraxhöhe, weich, die Leber und Milz nicht vergrößert. Auch sonst bot das Kind keinerlei Zeichen von Lues. Der Harn zeigte keinen krankhaften Befund. Blutbefund: Hämoglobin 112%, Erythrocyten 4 800 000, Färbeindex 1,06, Leukocyten 6300; die Differentialzählung ergab: Stabkernige 7%, Segmentkernige 48%, Eosinophile 5%, Basophile 1%, Lymphocyten 36% und Monocyten 3%. An den Erythrocyten konnte keinerlei pathologische Besonderheit festgestellt werden. Die Wa.R. fiel bei Mutter und Kind negativ aus. Die bei der Mutter und dem Kinde am 2. Tag nach der Geburt angestellte Blutkultur blieb steril. Im Bläscheninhalt, der knapp nach der Geburt gewonnen wurde, konnten weder färberisch noch kulturell Keime nachgewiesen werden.

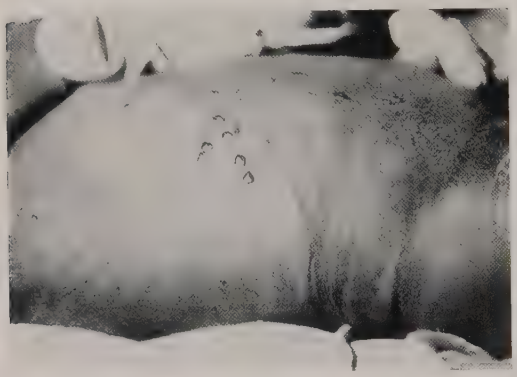


Abb. 1.

Verlauf: Der Blaseninhalt trübte sich nach Ablauf von 2 Tagen (Befund: Reichlich Leukocyten, keine Erreger). Die Blasen wurden eröffnet und der Blasengrund mit einer 5%igen Argentum nitricum-Lösung betupft. Am 3. und 4. Lebenstag traten am ganzen Körper vereinzelt neue Blasen auf, deren Inhalt ebenfalls steril war. Unter der gleichen Behandlung neben Vlemmingkxbädern war der Pemphigus am 9. Tage abgeheilt. Die Temperatur war stets afebril. Das Gewicht sank bis zum 4. Lebenstage auf 3400 g, um dann allmählich wieder anzusteigen. Das Kind erreichte am 12. Lebenstage sein Geburtsgewicht. Am 9. Lebenstage trat am ganzen Körper eine groblammelläre Schuppung auf, die Haut war etwas gerötet, im Gesichte sehr trocken. Nach Zinkölbehandlung war auch diese Affektion nach 4 Tagen ab-

geheilt. Pemphigusblasen traten in der Folgezeit nie wieder auf. Das Kind, welches aus sozialen Gründen abgestillt werden mußte, stand wegen sich dabei ergebender Ernährungsschwierigkeiten bis zur 7. Lebenswoche in klinischer Beobachtung und konnte schließlich mit schön ansteigender Gewichtskurve und einem Gewichte von 3900 g in häusliche Pflege entlassen werden.

Differentialdiagnostisch ist wohl Lues ganz auszuschließen, da das Kind außer den typischen Pemphigusbläschen keinerlei Hauterscheinungen bot, keine Milz- und Leberschwellung hatte und die Wa.R. bei Mutter und Kind negativ ausfiel. Gegen Pemphigus hereditarius spricht der gutartige Verlauf, das ausschließliche Befallensein der obersten Epidermisschichten und die kurze Krankheitsdauer.

Der mitgeteilte Fall entspricht in seinem klinischen Verhalten den bisher bekannten Fällen von Pemphigus neonatorum simplex congenitus. Auch der gutartige Charakter der Erkrankung stimmt mit den in der Literatur geschilderten Krankheitsbildern überein. Immerhin scheint es nicht ausgeschlossen, daß Übergänge von der ausgesprochen harmlosen Neugeborenenerkrankung zu dem schweren, manchmal sogar letal endenden Pemphigus hereditarius bestehen. Gerade der negative bakteriologische Befund läßt eher Beziehungen zu dieser ätiologisch unaufgeklärten Krankheit als zu dem gewöhnlichen stets infektiösen, zugleich hoch kontagiösen Pemphigus neonatorum acquisitus vermuten.

Literaturverzeichnis.

Freeman, Charles D.: Arch. of Dermat. **24**, 1058 (1931). — *Kuse, Karl Heinz:* Mschr. Kinderheilk. **42**, 513 (1929). — *Labhardt, A.* u. *J. Wallart:* Z. Geburtsh. **61**, 600 (1908). — *Mautner, Hans:* Mschr. Kinderheilk. **22**, H. 1, 15 (1921). — *Werther, J.:* Dermat. Wschr. **81**, Nr 37, 1334 (1925).

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Prof. Dr. *A. Reuß*.)

Über die ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter.

Von

Dr. **Kurt Haßmann** und Dr. **Karl Herzmann**.

(Eingegangen am 6. Juli 1934.)

Einleitung.

Seit der Entdeckung des Colibacillus als Erreger der kindlichen Pyurie durch *Escherich* haben sehr zahlreiche Untersuchungen sich mit der ätiologischen Bedeutung desselben für die Säuglingsdarmstörungen befaßt. Während aber *Escherich* als Ursache der Darmstörungen vor allem eine Infektion mit dem Colibacillus von außen her annahm, vertrat *Moro* die Anschauung, daß die Säuglingstoxikosen durch eine endogene Infektion verursacht werden. Er konnte durch Untersuchungen bei toten Kindern nachweisen, daß die beim darmgesunden Kinde von Colibacillen freien oberen Dünndarmabschnitte im Falle des Auftretens einer Darmstörung mit Coli besiedelt sind und später auch im Magen nachweisbar werden. Er sah daher in der „Ascension" der Colibacillen in die oberen Darmabschnitte, die er als endogene Infektion bezeichnet, die Ursache der Säuglingsdarmstörungen. Der Begriff Ascension wurde jedoch von ihm nicht in dem Sinne verstanden, daß es zu einer regelrechten Aufwanderung der Colibacillen aus den unteren Dünndarmabschnitten komme, sondern in der Weise, daß in den oberen Dünndarmabschnitten bereits vorhandene vereinzelte Colibacillen unter dem Einfluß des für sie günstigen Nährsubstrates zu wuchern beginnen und dadurch den kindlichen Organismus schädigen.

Diese Meinung wurde von *Bessau* und *Bossert* durch Untersuchungen von Magen- und Dünndarminhalt am lebenden Säugling bestätigt. *Bessau* bezeichnete den Zustand eines klinisch noch gesunden Kindes, bei dem im Magen bereits Colibacillen nachweisbar sind, als prädyspeptisch. *Adam* prüfte später die bei schweren Darmstörungen im Dünndarminhalt gefundenen Colistämme auf ihre Gärfähigkeit verschiedenen Zuckerarten gegenüber und kam zur Feststellung, daß die meisten der von ihm dabei gefundenen Stämme nicht nur Saccharose und Lactose, sondern auch Sorbose, Rhamnose, Dulcit, selten auch Sorbit vergärten; er nannte diese Stämme „Dyspepsiecoli". Nur sie sind nach seiner Ansicht befähigt, enterale Erkrankungen hervorzurufen. Da sich diese Stämme in der beschriebenen Art von den anderen unterschieden, und die kulturelle Überführung der gewöhnlichen Coli in Dyspepsiecoli *Adam*

nicht gelang, lehnte er eine endogene Infektion ab. Seiner Meinung trat jedoch *Weise* mit Recht entgegen, da es ihm gelang, durch Tierpassage diese besondere Gärfähigkeit zu erzielen, also gewöhnliche Colistämme in Dyspepsiecolistämme überzuführen. Beide jedoch, sowie *Platenga, Scheer, Rosenbaum, Catel* und *Goldschmidt* betonten auf Grund ihrer Untersuchungen, daß als Erreger der Säuglingsdarmstörungen in erster Linie Coliarten in Frage kämen. Auf welche Weise das Bacterium coli imstande ist, eine toxische Wirkung hervorzurufen, darüber gehen allerdings die Meinungen viel weiter auseinander.

Bessau und seine Schule, sowie *Platenga* kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zum Schluß, daß die Erscheinungen der Toxikose durch echte Toxine hervorgerufen werden; letzterer wies überdies darauf hin, daß neben dem Toxin ein zweiter Körper, das Aggressin, an der toxischen Wirkung maßgebend beteiligt sei. Demgegenüber haben vor allem *Röthler* und *György* auf die Bedeutung der Aminbildung durch toxische Colistämme für die Entstehung der toxischen Erscheinungen hingewiesen. Wenn ihre Untersuchungen durch *Roske,* der aminbildende Colistämme sowohl bei gesunden, wie dyspeptischen Kindern fand, wie vor allem durch *Rominger* und seine Schule *(Mayer, Brandes)* in ihrem Wert beeinträchtigt erscheinen, konnte doch neuerdings *Eppinger* beim Erwachsenen eine Aminvergiftung als Ursache von Darmstörungen nachweisen.

Alle diese Untersuchungen betreffen Colistämme, die sich kulturell von den gewöhnlichen Colistämmen gar nicht oder nur durch abnorme Gärfähigkeit unterscheiden.

Vielfach wurden aber auch Stämme festgestellt, die sich in der entgegengesetzten Weise verhielten, nämlich besonders geringes Gärvermögen für Lactose zeigten. Solche Stämme pflegt man heute als Paracolistämme zu bezeichnen, obzwar *Gilbert,* welcher als erster diese Bezeichnung vorschlug, alle Colistämme, die in irgend einem Merkmal von den gewöhnlichen Colistämmen abwichen — das heißt also, nicht alle Eigenschaften zeigten, die *Escherich* für sie als charakteristisch angab — Paracoli nannte. Wenn wir im folgenden von Paracoli sprechen, so verstehen wir darunter einen atypischen Colistamm mit fehlender Lactosevergärung.

So fanden *Falkovic* und *Rosen* bei einer Epidemie von schweren Darmstörungen in einem Kinderheim kulturell in den Stühlen der erkrankten Kinder neben typischen typhösen Stämmen auch vielfach solche atypische Colistämme. Ebenso wurden bei Pyurien von *Rach* und *Reuß* solche Paracoli gefunden, die von ihnen auch bereits so bezeichnet wurden. Auch die Beobachtungen von *Greif* und *Stein* an 5 pyuriekranken Säuglingen ergaben „paratyphusähnliche" Stämme, die nach den Angaben über ihr weiteres kulturelles Verhalten Paracoli gewesen sein dürften. Bemerkenswert sind auch die bakteriologischen Untersuchungen von

Klein aus neuester Zeit, dem es gelang, bei Carcinomkranken aus dem Stuhl ebenfalls atypische Colistämme, die er Ca-Coli nennt, zu isolieren, ohne näher auf deren Bedeutung für die Entstehung des Carcinoms einzugehen.

Unser Interesse für diese atypischen Colistämme war um so begründeter, als man in ihnen Beziehungen zur Typhus- und Paratyphusgruppe vermuten konnte, deren Pathogenität außer jedem Zweifel steht. Es fehlte bisher an Untersuchungen systematischer Art, die die ätiologische Bedeutung der Paracolistämme für enterale Erkrankungen verschiedenster Art und deren Beziehungen zur Typhus- und Paratyphusgruppe klären konnten. Es blieb auch bisher die Frage offen, ob es sich bei den Paracolistämmen um echte Mutationen oder nur um Variationen gewöhnlicher Coli handelt.

Da sich die Bakterien nicht geschlechtlich, sondern nur ungeschlechtlich auf dem Wege der Teilung vermehrten, kann man nach *Naegeli* nicht von einer Mutation, sondern nur von einer Variation der Bakterienarten sprechen. Im besonderen Einzelfall glaubt aber auch er, daß es Mutationen in der Biologie der Bakterienarten geben müsse, da die Entstehung neuer Bakterienarten aus ursprünglich bestehenden nur auf dem Wege der Mutation möglich ist, wenn dieselben die erworbenen Eigenschaften durch viele Generationen unabänderlich beibehalten.

Schon frühere Untersuchungen, die aus der Grazer Universitäts-Kinderklinik veröffentlicht wurden *(Deak, Haßmann)*, ließen annehmen, daß dem Paracolibacillus in der Ätiologie der Säuglingsdarmstörungen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt.

Weitere Untersuchungen an einem großen Material gestatten uns nunmehr, die Pathogenität der Paracoli für Säuglinge und auch ältere Kinder festzustellen. Unser andauerndes Interesse wurde zuerst durch Einzelbeobachtungen erweckt, als wir im Stuhl oder in Dünndarmpunktaten bei toxischen Darmstörungen Paracoli nachweisen konnten. Kulturell fiel uns dabei eine Ähnlichkeit mit den Typhus- und Paratyphusbacillen auf, die darin bestand, daß sie auf Endo- und Drigalskiagar wie die zweitgenannten wuchsen, während sie andererseits alle Eigenschaften gewöhnlicher Colistämme zeigten, das heißt also, im hängenden Tropfen mehr oder minder gut beweglich waren, in Traubenzuckeragar Gas bildeten, Mannitlösungen rot verfärbten und Indol bildeten.

Wir beschränkten uns bei unseren Untersuchungen nicht auf Darmstörungen des Säuglingsalters, sondern dehnten sie auch auf solche des späteren Kindesalters, sowie auf enterale Erkrankungen mit „Icterus catarrhalis“ und Pyurien aus. Neben den soeben beschriebenen Krankheiten beobachteten wir auch das kulturelle Verhalten der Paracolistämme, die in den Stühlen darmgesunder Kinder nachgewiesen werden konnten. Wir bezogen absichtlich viele darmgesunde Kinder in unsere bakteriologischen Untersuchungen ein, da gerade bei den sich kulturell besonders verhaltenden Paracolistämmen die Frage, welcher Infektionsmodus (ektogen, endogen oder beide) bei diesen Formen der enteralen

Erkrankungen vorherrscht, sich leichter beantworten lassen mußte, als bei den durch gewöhnliche Coliarten hervorgerufenen Darmstörungen.

Untersuchungsmethodik.

Unsere Untersuchungen umfaßten insgesamt 127 Kinder mit über 1500 Einzelbefunden, über die wir derzeit berichten können. Der Gang der Untersuchung war folgender: Möglichst unmittelbar nach der Defäkation wurde der Stuhl in steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, die diffus getrübte Aufschwemmung dann auf Endo- und Drigalskiplatten ausgestrichen und dieselben 24 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten. Nach dieser Zeit erfolgte die Ablesung; in vereinzelten Fällen bei sehr schlechtem Wachstum der Kolonien wurden diese auch 36—48 Stunden bebrütet. Waren nach dieser Zeit auf Endoplatten nur oder neben gewöhnlichen roten Kolonien auch farblose sichtbar (auf Drigalskiplatten entsprechend blaue Kolonien), dann wurde im hängenden Tropfen die Beweglichkeit der Stäbchen geprüft. Erst nach Feststellung der Beweglichkeit wurde dieser auf Nähragarplatten ausgestrichen und gleichzeitig der Colistamm auf Indolbildung, Gasbildung in Traubenzuckeragar und Vergärung von Mannit geprüft. Erst nach positivem Ausfall aller Proben wurde der Stamm als Paracolistamm angesprochen. Alle 2—3 Wochen wurden die gewonnenen Paracolistämme auf Endo- und Drigalskiagarplatten überimpft und auf ihre Säurebildung aus Milchzucker jeweils untersucht. Die erstmalig gewonnenen, aber auch die nach den Überimpfungen hergestellten Stämme wurden in der Weise geprüft, daß Paracolikolonien in neutrale Bouillon in jeweilig gleichmäßiger Konzentration aufgeschwemmt und 24—72 Stunden bebrütet wurden. Danach wurde die bebrütete Bouillon durch Seitzfilter filtriert und das so gewonnene Filtrat nach Feststellung des p_H-Wertes (Methode nach *Michaelis*) auf verschiedene Weise geprüft, und zwar im Intracutanversuch beim Meerschweinchen, sowie anläßlich intracutaner Injektionen bei Kindern. Weitere Untersuchungen, über die später ausführlich berichtet werden soll, stellten *Haßmann* und *Scharfetter* am überlebenden Kaninchendarm an.

Wir prüften auf diese Weise nicht nur die Stühle, sondern bei den an Darmstörungen gestorbenen Säuglingen auch den post mortem steril entnommenen Dünn- und Dickdarminhalt auf seine Bakterienflora, untersuchten in einigen Fällen auch den Mageninhalt, bei den Pyuriekindern den Katheterharn in derselben Weise.

Um bereits mitgeteilte Versuche, die toxische Substanz des Stuhles im Intracutanversuch beim Meerschweinchen nachzuweisen, fortzusetzen, stellten wir auch Stuhlfiltrate her und prüften dieselben unter Kontrolle des Bakterienwachstums vergleichend mit reinen Paracolifiltraten.

Einteilung.

Der Frage, ob zwischen der Toxizität der von uns gefundenen Paracolistämme und der Art der enteralen Erkrankung ein Zusammenhang besteht, suchten wir in jeder Weise gerecht zu werden und nahmen aus diesem Grunde folgende Einteilung vor:

Paracolibefunde bei a) leichten Darmstörungen, b) mittelschweren Darmstörungen, c) toxischen Darmstörungen, d) rezidivierenden Darmstörungen, e) parenteralen Darmstörungen, f) „Icterus catarrhalis", g) Pyurien, h) darmgesunden Kindern.

Schon die Gesamtzahl der von uns erhobenen Paracolibefunde gibt ein recht anschauliches Bild: Wir konnten bei 96 untersuchten Kindern, wenn die darmgesunden Kinder nicht mitgezählt werden, in 51 Fällen,

das sind also in mehr als 50%, Paracolibacillen finden. Bei Berücksichtigung der einzelnen Erkrankungsgruppen ergibt sich folgendes:

Protokolle [1].

Es werden nur die Fälle ausführlicher mitgeteilt, die klinisch von Interesse sind und bei denen die bakteriologischen Untersuchungen Paracoli ergaben, deren biologische Eigenschaften beachtenswert erscheinen. *Zeichenerklärung:* i. c. = intracutan, R = Rötung, I = Infiltration, Sp = Spur, 1 = gering, 2 = mittelstark.

a) Leichte Darmstörungen. Unter einer solchen verstehen wir im Sinne *Göpperts* und *Langsteins* jene leichten enteralen Störungen, die ein vorher nicht oder nur unwesentlich geschädigtes Kind treffen. Bei 3 von 13 Kindern fanden wir im Stuhl bei fortgesetzten Untersuchungen Paracoli, während in 10 Fällen nur gewöhnliche Colistämme nachweisbar waren.

Z. B.: Franz P., 8 Monate alt (Prot.-Nr. 73); im Stuhl zur Zeit der Darmstörung Paracolibacillen. Der aus einem Stuhl reingezüchtete Paracolistamm nach einem Monat bereits kulturell wie ein gewöhnlicher Colistamm, auch bei weiterer Überimpfung. Ein Filtrat dieses Paracolistammes im Intracutanversuch bei einer Wasserstoffionenkonzentration (p_H) von 7,1 toxisch, wenn auch gering: (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 10 : 15 mm, 2. Tag: O), ein Stuhlfiltrat mit einem p_H-Wert von 7,4 im Intracutanversuch am Meerschweinchen ebenfalls deutlich und sogar stärker toxisch (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 15 : 15 mm, 2. Tag: O).

b) Mittelschwere Darmstörungen. Wir zählten jede Darmstörung hierher, die als solche schwer war, aber ohne toxische Symptome verlief, oder an sich zwar weniger schwer war, aber ein vorher schon geschädigtes Kind betraf. Bei 27 von 39 unserer untersuchten Kinder dieser Krankheitsgruppe, also bei mehr als Zweidrittel aller Fälle, fanden wir im Stuhl Paracolibacillen, vor, zu Beginn oder während der Erkrankung, wofür wir folgende Beispiele anführen wollen.

1. Helmut G., 5 Monate alt (Prot.-Nr. 12), wegen Atrophie und Eccema impetiginosum aufgenommen, dann eine Darmstörung und zu gleicher Zeit im Stuhl neben gewöhnlichen Coli auch ziemlich reichlich Paracoli. Der Paracolistamm nahm nach 9 Tagen schon die Eigenschaften gewöhnlicher Coli an. Das aus dem Paracolistamm hergestellte Filtrat wies einen p_H-Wert von 6,8 auf und zeigte im Intracutanversuch am Meerschweinchen eine ausgesprochene Reaktion (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 13 : 7, 2. Tag: Spur Schorf 7 : 6 mm). 10 Tage nach Beginn der Erkrankung wieder normale Stühle und Gewichtszunahme; nach 6 Wochen geheilt entlassen. Im Stuhl trotz regelmäßiger Untersuchung nie mehr Paracoli.

2. August A., $1^1/_2$ Monate alt (Prot.-Nr. 17), wurde wegen Lues congenita aufgenommen; bald nach der Aufnahme flüssigschleimige Stühle. Fast täglich vom Beginn der Erkrankung an neben gewöhnlichen Coli reichlich Paracoli. Ein solcher Paracolistamm noch nach 8 Monaten kulturell unverändert, das Kulturfiltrat im Intracutanversuch beim Meerschweinchen deutlich toxisch (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 22 : 20 mm, 2. Tag: R_0I_1 10 : 7 mm).

An diesem Kinde wurde auch das Filtrat eines Paracolistammes von einem andern, toxischkranken Kinde intracutan geprüft; es zeigte auf die Injektion von

[1] Auszug aus den Protokollen, die wegen zu großen Umfanges nicht veröffentlicht werden können, in die aber jederzeit an der Universitäts-Kinderklinik in Graz eingesehen werden kann.

0,2 ccm nur am ersten Tag eine Reaktion (Rsp 7 : 6 mm), auf 0,2 ccm eines gewöhnlichen Colifiltrates von einem gesunden Kind gleiche Reaktion.

3. Therese T., 4 Monate alt (Prot.-Nr. 30) wegen Krämpfen unbekannter Ätiologie aufgenommen, erkrankte einige Tage darauf an einer mittelschweren Darmstörung. Bei flüssigschleimigen Stühlen waren neben Coli auch Paracoli nachzuweisen. Ein solcher Paracolistamm verlor nach Weiterimpfung innerhalb 3 Wochen seine Eigenschaften. Das Filtrat dieses Stammes wirkte intracutan am Meerschweinchen deutlich positiv (0,3 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 10 : 8 mm, 2. Tag: R_1Isp 10 : 7 mm, 3. Tag: R_1Isp 7 : 6 mm), ein Filtrat eines roten Colistammes nach Genesung des Kindes am gleichen Versuchstier unter gleichen Bedingungen gar nicht. Dieses Kind wurde gleichfalls intracutan geprüft, hatte an der Injektionsstelle des Paracolifiltrates eine wesentlich stärkere Reaktion (0,2 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 35 : 30 mm, 2. Tag: R_1I_1 30 : 27 mm) als auf der Kontrollseite (0,2 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 30 : 25 mm, 2. Tag: R_1I_1 25 : 20 mm).

4. Ludwig Sch., 11 Monate alt (Prot.-Nr. 36), erkrankte in der Klinik an einer Darmstörung mit flüssigschleimigen Stühlen, im Stuhl öfters Paracoli, die aber nicht reinzuzüchten waren. Nach 8 Wochen geheilt entlassen. Es wurde i. c. mit Filtraten gefestigt, zeigte auf die Injektion eines Paracolifiltrates eine ausgesprochene Reaktion (0,2 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 15 : 12 mm, 2. Tag: R_1I_1 10 : 7 mm), während die Kontrollreaktion wesentlich geringer war (0,2 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 9 : 6 mm, 2. Tag: R_1I_1 5 : 5 mm).

5. Ingeborg Sch., 1 Woche alt (Prot.-Nr. 46). Aufnahme erfolgte wegen Dystrophie und Erbrechen, gleichzeitig hatte das Kind schlechte Stühle; wurde schließlich nach 10 Wochen gebessert entlassen. Im Stuhl mehrmals Paracoli, obwohl das Kind nach kurzer Teepause nur an der Brust ernährt wurde. Bei Weiterüberimpfung des ersten Paracolistammes nach 7 Wochen *direkter Übergang von Paracoli in gewöhnliche Coli:* Es wuchsen nunmehr auf den Nährplatten an Stelle der Reinkultur nebeneinander Paracoli und gewöhnliche Coli.

6. Maria St., 3 Monate alt (Prot.-Nr. 47), anamnestisch schleimige, zum Teil auch blutige Stühle; bei unseren Stuhluntersuchungen öfters Paracoli. Nach 3 Wochen geheilt entlassen. Bei Überimpfung des ersten Stammes nach $1^3/_4$ Monaten zeigen alle Kolonien eine sehr geringe Rotfärbung, während gleichzeitig ausgestrichene gewöhnliche Colistämme nach der gleichen Zeit starke Rotfärbung ergaben. Damit konnte eine *weitere Übergangsart von Paracoli in Coli* beobachtet werden. Ein zweiter reingezüchteter Paracolistamm nach 2 Monaten kulturell unverändert.

7. Anna B., 7 Wochen alt (Prot.-Nr. 49), wegen Erbrechens und einer Darmstörung aufgenommen, im Stuhl sehr oft neben Coli auch reichlich Paracoli. Nach 6 Wochen geheilt entlassen. Ein gleich zu Beginn der Erkrankung reingezüchteter Paracolistamm nach 7 Monaten unverändert, ein zweiter, der 2 Monate später angelegt wurde, ging zum Teil nach 2 Wochen in Coli über. Das Filtrat des zweiten Stammes zeigte an der Haut des Meerschweinchens eine geringe Reaktion (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_{Sp} 20 : 15 mm, 2. Tag: 0) bei einem p_H-Wert von 6,9.

8. Adolf L., $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 51), wegen einer Hasenscharte operiert, gleich darauf eine Darmstörung, im Stuhle während der ganzen Zeit der schlechten Stühle Paracoli neben Coli. Nach 5 Wochen geheilt entlassen. 6 Wochen nach der Reinzüchtung eines Paracolistammes bei Überimpfung neben Paracoli auch Coli.

9. Alfred P., $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 65); durch lange Zeit flüssige, sehr zahlreiche Stühle, in denselben wiederholt Paracoli. Nach 6 Wochen geheilt entlassen. Ein Paracolistamm bei Überimpfung nach 2 Wochen kulturell wie gewöhnliches Coli.

10. Ernestine D., $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 72), wegen Atrophie aufgenommen, seit Geburt anamnestisch schlechte Stühle (kein Brustkind). Nach 3 Wochen geheilt entlassen. Kulturell im Stuhl neben Coli auch Paracoli. Der reingezüchtete

Stamm ging nach 6 Wochen in Coli über, behielt diese kulturellen Eigenschaften auch weiterhin.

11. Karl K., 1 Monat (Prot.-Nr. 75), in sehr vernachlässigtem Zustand aufgenommen, nie Brustnahrung. Bereits bei der Aufnahme zahlreiche spritzende Stühle, öfteres gußartiges Erbrechen, niemals toxisch, nach 5 Wochen geheilt entlassen. Im Stuhl, dessen Reaktion stets sauer war, sehr häufig Paracoli, zum Teil in Reinkultur. Im direkten Stuhlausstrich trotz reiner Frauenmilchernährung nur ein einziges Mal Bifidusflora nachweisbar. Nach 4 Monaten war der Paracolistamm kulturell gleichgeblieben.

12. Wilhelmine Z., 1 Monat (Prot.-Nr. 92), kam als Frühgeburt mit einer ziemlich schweren Darmstörung zur Aufnahme, wurde nach 5 Wochen geheilt entlassen. Trotz reiner Frauenmilchnahrung im direkten Stuhlausstrich keine Bifiduskeime. Auch hier im Stuhl kulturell neben rotwachsenden Coli Paracoli. Nach 3 Monaten verlor der Paracolistamm seine kulturellen Eigenschaften, zeigte allerdings eine *sehr verzögerte Wachstumtendenz,* da erst nach 72 Stunden sowohl auf der Endo- als auch auf der Drigalskiagarplatte ganz kleine rote Colikolonien wuchsen.

13. Elfriede Sch., 10 Monate (Prot.-Nr. 96), ein imbecilles, dystrophisches Kind, hatte gleich nach der Aufnahme bei normalen Stühlen neben roten Coli bereits Paracoli. Der Paracolistamm 3 Monate lang kulturell unverändert, erst nach dieser Zeit bei verspätetem Wachstum (72 Stunden Bebrütungsdauer) geringe Säurebildung aus Milchzucker. Das Paracolifiltrat ergab im Intracutanversuch am Meerschweinchen nicht die geringste Reaktion. *8 Tage später* erkrankte das Kind an einer *Darmstörung.* Im Stuhl zu dieser Zeit *Reinkultur von Paracoli.* Nach 2 Wochen gebessert entlassen. Dieser zweite Paracolistamm ging nach einem Monat in gewöhnliche Coli über, das Filtrat zeigte jedoch im Meerschweinchenversuch eine stark toxische Wirkung (1,0 ccm i. c.: 1.—2. Tag: R_1I_1 12 : 10 mm, 3.—5. Tag: Schorf 7 : 6 mm).

14. Erna W., 4 Monate (Prot.-Nr. 113), wegen einer Darmstörung aufgenommen, neben Coli trotz fortlaufender Stuhluntersuchungen nur ein einziges Mal auch Paracoli. Der Stamm behielt bis zu einem Monat dieselben Eigenschaften.

15. Helene Sch., 8 Monate (Prot.-Nr. 6), wegen Rachitis und Gesichtsekzem aufgenommen, im Blutbild 14% eosinophile Leukocyten, eiklarpositiv. Bei der Aufnahme bereits eine Darmstörung, durch längere Zeit andauernd; geheilt entlassen. Im Stuhl mehrmals neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli. Ein Paracolistamm ging zum Teil nach einem Monat in gewöhnliche Coli über, während ein zweiter Paracolistamm dieses Kindes über 8 Monate seine kulturellen Eigenschaften behielt. Die Filtrate dieser Paracolistämme hatten einen p_H-Wert von 6,7. Das Filtrat des ersten Stammes wurde am Meerschweichen intracutan geprüft und zeigte eine starke Reaktion (0,5 ccm i. c.: 1. Tag: R_2I_2 22 : 14 mm, 2. Tag: Schorf 4 : 3 mm, R_1I_1 15 : 12 mm). (2. Prüfung mit 1,0 ccm i. c.: 1. Tag R_1I_1 10 : 8 mm, 2. Tag: Schorf 10 : 8 mm.)

Wir haben bereits eingangs betont, daß auch bei Darmstörungen älterer Kinder Paracoli gefunden werden konnten, wofür wir ein Beispiel anführen möchten.

Rosa W., $9^1/_2$ Jahre (Prot.-Nr. 76), körperlich sehr zurückgeblieben (14,8 kg statt 26,2 kg). Hatte oft vermehrte, flüssigschleimige, übelriechende Stühle, wurde nach 5 Wochen gebessert entlassen. Im Stuhl öfters Paracoli nachzuweisen. Das Keimfiltrat wirkte beim Meerschweinchen deutlich toxisch (1,0 ccm i. c.: 1. Tag: R_2I_{1-2} 20 : 18 mm, 2. Tag: $R_{Sp}I_{Sp}$ 10 : 8). Der Stamm verlor bei weiterer Überimpfung nach einem Monat seine ursprünglichen Eigenschaften.

c) Toxische Darmstörungen, die mit Erbrechen und schweren Durchfällen einhergehenden enteralen Erkrankungen, bei denen die Kinder

außer toxischem Habitus häufig auch Krämpfe und Sklerem der Haut zeigen. Unter 29 so erkrankten Säuglingen hatten 14 neben Coli auch Paracoli oder letztere in Reinkultur im Stuhl, bzw. im gleich nach dem Tode entnommenen Dünn- und Dickdarmpunktat. Es gelang uns also in fast der Hälfte aller untersuchten Kinder Paracoli zu finden, deren Toxizität sich auch im Tierversuch erweisen ließ.

1. Arnold P., 4 Monate (Prot.-Nr. 2), wegen spastischen Erbrechens aufgenommen, plötzliche Toxikose mit Erscheinungen eines Darmverschlusses. Im nächsten flüssigschleimigen und blutigen Stuhl Paracoli in Reinkultur, später solche neben gewöhnlichen Coli nachzuweisen. Nach 7 Wochen geheilt entlassen. Der Paracolistamm verhielt sich der Überimpfung nach 2 Wochen wie ein gewöhnlicher Colistamm, das Filtrat wirkte im Intracutanversuch beim Meerschweinchen toxisch (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 20 : 16 mm, 2. Tag: geringer Schorf, R_0I_2 10 : 7 mm). Überdies zeigten 9 Kinder, die 0,2 ccm dieses Filtrates injiziert erhielten, eine deutliche Reaktion. Als Kontrolle wurde ein Filtrat eines Colistammes von einem gesunden Kinde verwendet. In der nachfolgenden Tabelle (1) ist ersichtlich, daß in allen 9 Fällen die Reaktion auf die erstgenannte Injektion wesentlich stärker ausfiel als auf der Kontrollseite, an letzterer bei 3 Kindern an und für sich nur sehr gering, während die anderen immerhin auch an der Kontrollseite deutliche Reaktionen hatten.

Tabelle 1.

		1. Tag	2. Tag
Ludwig Sch.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 15 : 12	R_1I_1 10 : 7
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 9 : 6	R_1I_1 5 : 5
Wilhelm R.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 30 : 25	R_1I_1 13 : 13
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_2I_1 12 : 10	$R_{Sp}I_0$ 4 : 4
Walter P.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 13 : 12	R_1I_1 10 : 9
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 7 : 6	R_1I_1 6 : 5
Rudolf W.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 12 : 10	R_1I_1 12 : 7
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 15 : 12	$R_{Sp}I_1$ 5 : 8
Theresia T.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 35 : 30	R_1I_1 30 : 27
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 30 : 25	R_1I_1 25 : 20
Josefa H.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 30 : 26	$R_{Sp}I_1$ 10 : 7
	Coli 0,2 ccm i.c.	$R_{Sp}I_{Sp}$	$R_{Sp}I_0$
Rosa R.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_1 25 : 12	R_1I_1 17 : 13
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_1I_1 14 : 14	R_1I_1 9 : 6
August B.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 35 : 34	R_2I_1 12 : 10
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 34 : 30	R_1I_1 6 : 7
Erna E.	Paracoli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 22 : 20	R_2I_2 27 : 25
	Coli 0,2 ccm i.c.	R_2I_2 15 : 12	R_2I_2 24 : 20

2. Harald H., 10 Monat (Prot.-Nr. 24), anamnestisch Krämpfe und Fieber, bei der Aufnahme toxische Erscheinungen und starke Durchfälle; nach 3 Wochen geheilt entlassen. Im Stuhl wiederholt neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli. Der Paracolistamm verlor nach 2 Wochen dauernd seine kulturellen Eigenschaften. Paracolifiltrat im Intracutanversuch am Meerschweinchen deutliche Reaktion (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 10 : 7, 2. Tag: R_0I_{Sp} 7 : 5 mm)

3. Walter. W, $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 29), als gesundes Ammenkind im Alter von 8 Tagen aufgenommen, erkrankte, obwohl es nur an der Brust ernährt wurde, ganz plötzlich unter toxischen Erscheinungen mit Erbrechen und schlechten Stühlen. Im Stuhl wurden sehr oft, zum Teil neben Coli, aber auch in Reinkultur, Paracoli gefunden. Der erste Paracolistamm ging nach 1 Monat in Coli über, das aus diesem

hergestellte Filtrat wurde am Meerschweinchen intracutan untersucht. Am selben Tier wurde zu gleicher Zeit und unter gleichen Verhältnissen ein Filtrat geprüft, das von einem gewöhnlichen Colistamm desselben Kindes herrührte. Während nun das erste Filtrat stark toxisch wirkte (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: Schorf R_2I_2 14 : 12 mm, 2. Tag: Schorf 8 : 7 mm, I_2 14 : 10 mm), zeigte das zweite nur eine sehr geringe Reaktion (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: $R_{Sp}I_{Sp}$ 5 : 5 mm, 2. Tag: 0). Im Verlaufe von 7 Tagen völliger Rückgang der Erscheinungen.

4. Konrad E., 7 Monate (Prot.-Nr. 58), kam mit einer toxischen Darmstörung zur Aufnahme, hatte überdies eine Säuglingstuberkulose. Wurde nach 6 Wochen klinisch geheilt entlassen. Im Stuhl neben Coli öfters auch Paracoli. Das Filtrat (p_H 6,7) eines Paracolistammes, der zur Zeit der Darmstörung reingezüchtet wurde, hatte im Intracutanversuch am Meerschweinchen eine deutliche Wirkung (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 15 : 15 mm, 2. Tag: Spur Schorf, I_1 6 : 5 mm, 3. Tag: Schorf 5 : 5 mm). Die Reaktion auf 0,5 ccm des auf die Hälfte eingeengten Filtrates war wesentlich stärker als auf 1 ccm des nicht eingeengten Filtrates (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 15 : 15 mm Schorf 7 : 7 mm, 2. Tag: Schorf 10 : 8 mm, 3. Tag: Schorf 10 : 8 mm).

5. Helmut P., 3 Monate (Prot.-Nr. 77), erkrankte 5 Tage vor der Aufnahme mit vermehrten, flüssigen Stühlen und toxischem Habitus. Während bis zu dem nach 3 Tagen eintretenden Exitus im Stuhl keine Paracoli nachweisbar waren, ergab die bakteriologische Untersuchung des Dünn- und Dickdarmpunktates, die unmittelbar post mortem durchgeführt wurde, reichlich Paracoli neben Coli. Der aus dem Dünndarminhalt reingezüchtete Paracolistamm ging bereits nach einem Monat zum Teil in Coli über, nach $2^1/_2$ Monaten hatte er sich zur Gänze in Coli verwandelt. Das Filtrat des Paracolistammes hatte einen p_H-Wert von 7,1.

6. Emil R., 5 Monate (Prot.-Nr. 81), anamnestisch 5 Tage vor der Aufnahme heftiges Erbrechen und schlechte Stühle, nach 11 Tagen geheilt entlassen. Im Stuhl mehrfach neben Coli reichlich Paracoli, ein Paracolistamm nach 3 Wochen wieder ohne Unterschied gegenüber gewöhnlichen Coli. Das Filtrat des Paracolistammes hatte einen p_H-Wert von 7,1, nach Übergang in gewöhnliche Coli einen p_H-Wert von 7,2.

7. Ingeborg Sch., 9 Monate (Prot.-Nr. 102), mit einer seit einigen Tagen bestehenden toxischen Darmstörung aufgenommen. Nach 11 Tagen geheilt entlassen. Im sauer reagierenden Stuhl in Reinkultur Paracoli. Das Filtrat dieses Stammes ergab beim Meerschweinchen eine ausgesprochene (Spät-)Reaktion (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: $R_{Sp}I_{Sp}$, 2. Tag: $R_{Sp}I_1$ 12 : 12 mm, 3. Tag: Spur Schorf, I_1 10 : 7 mm). Der Stamm zeigte nach 1 Monat, bzw. 3 Monaten wieder beide Übergangsarten in gewöhnliche Coli.

d) Rezidivierende Darmstörungen. Bei einem Teile der hierher gehörigen mittelschweren und toxischen Darmstörungen (13) wurden nicht nur bei der ersten Erkrankung, sondern auch bei oder vor den folgenden Darmstörungen Paracolibacillen gefunden. In einem Falle konnte nur bei der Ersterkrankung Paracoli nachgewiesen werden, bei der späteren Erkrankung jedoch nicht. Vereinzelt fanden wir bei der Ersterkrankung keine Paracoli, wohl aber bei den Rezidiven (2). Diesen Fällen wollen wir diejenigen gegenüberstellen, bei denen weder im Beginn, noch bei dem Rezidiv Paracoli im Stuhl nachzuweisen waren (2).

1. Walter S., $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 40), hatte, nachdem er abgestillt worden war, eine toxische Darmstörung. Bereits zur Zeit der ersten Toxikose im Stuhl Paracolibacillen nachweisbar. Nach Besserung der Darmstörung und selbst nach dem Eintritt normaler Stühle noch einige Tage Paracoli. Weitere 8 Tage im Stuhl

trotz täglicher Untersuchung nur gewöhnliche Coli. Am Tage vor der zweiten toxischen Darmstörung neuerdings im Stuhl Paracoli neben auf unseren Nährböden rot erscheinenden Colikolonien nachweisbar. Das Filtrat eines Paracolistammes, der aus einem Stuhl während der Toxikose reingezüchtet wurde, wirkte bei einem p_H-Wert von 6,9 im Intracutanversuch stark toxisch (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_1 22 : 16 mm, 2. Tag: Schorf 6 : 5 mm, R_1I_1 15 : 12 mm, 3. Tag: Schorf 6 : 5 mm). Im Gegensatz dazu wirkte ein Filtrat mit einem p_H-Wert von 6,9 aus einem Colistamm nach der ersten Toxikose, der aus einem normalen Stuhl stammte, im Intracutanversuch wesentlich geringer und nur ganz vorübergehend (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_{Sp} 20 : 10 mm, 2. Tag: $R_{Sp}I_{Sp}$, 3. Tag: 0). Der Paracolistamm behielt nach mehr als 7 Monaten seine ursprünglichen kulturellen Eigenschaften, *der rote Colistamm* des normalen Stuhles zeigte *nach 3 Monaten* neben gewöhnlichen Colikolonien vereinzelte *Paracolikolonien,* die aber bei einer weiteren Überimpfung nach 2 Wochen nicht mehr nachzuweisen und auch fernerhin trotz regelmäßiger Überimpfung nie mehr zu beobachten waren.

2. Walter G., 5 Monate (Prot.-Nr. 5), wurde am 7. 3. 33 wegen Atrophie aufgenommen, anfangs schöne Stühle und Gewichtszunahme. Am 19. und 20. 5. im Stuhl neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli nachweisbar, an diesen Tagen bereits Gewichtsabnahme, aber noch normale Stühle, später auch stark schleimige Stühle. Nach diätetischer Behandlung Besserung, gutes Gedeihen, im Stuhl auf unseren Nährplatten nur rot wachsende Coli. Am 3. 6. neuerlich bei gleichzeitigem Nachweis von Paracoli flüssigschleimige und weichschleimige Stühle, das Allgemeinbefinden dabei wesentlich gestört, Kind wurde dann nach 3 Monaten gebessert entlassen. Nach Auftreten der zweiten Darmstörung Frauenmilchernährung, Besserung des Allgemeinbefindens, in den Originalausstrichen der Stühle jedoch niemals Bifiduskeime. Ein Paracolistamm vor dem Auftreten der ersten Darmstörung hatte seine charakteristischen kulturellen Merkmale bereits nach 11 Tagen verloren, der zweite Paracolistamm, der während der rezidivierenden Darmstörung gewonnen wurde, ging erst nach 7 Wochen in rote Coli über.

3. Paula S., 3 Monate (Prot.-Nr. 10), wegen Dystrophie und Dyspepsie aufgenommen, zur Zeit der ersten Darmstörung, sowie des Rezidivs Paracoli, in der Zwischenzeit durch 11 Tage nur gewöhnliche Colistämme nachweisbar, Kind wurde nach 10 Wochen geheilt entlassen. Ein zur Zeit der Darmstörung aus dem Stuhl gezüchteter Paracolistamm durch 7 Monate kulturell unverändert, nach dieser Zeit Übergang in gewöhnliche Coli. Das Filtrat eines solchen Paracolistammes wirkte bei 2maliger Prüfung am Meerschweinchen deutlich toxisch (0,5 ccm i. c.; 1. Tag: $R_{Sp}I_1$ 15 : 8 mm, 2. Tag: R_1I_1 17 : 7 mm, 2. Prüfung: 1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_1 28 : 22 mm, 2. Tag: Spur Schorf, R_1I_1 18 : 15 mm). Bei der Prüfung eines Paracolifiltrates am Kinde selbst konnten wir im Gegensatz zur Kontrolle, die mit gewöhnlicher Bouillon angestellt wurde, eine deutliche Reaktion bemerken (0,2 ccm Filtrat i. c.; 1. Tag: R_1I_1 10 : 10 mm, 2. Tag: R_2I_3 8 : 7 mm; — 0,2 ccm Bouillon i. c.; 1. Tag: 0, 2. Tag: 0). Kind bekam Frauenmilch, in den Originalausstrichen nur zeitweise und ganz vereinzelt Bifidus zu sehen. Nach Abklingen der zweiten Darmstörung andauernd gutes Allgemeinbefinden, die Stühle stets normal, in denselben nie mehr Paracoli festzustellen.

4. Marie Sch., $2^1/_2$ Monate (Prot.Nr. 20), wurde wegen einer mittelschweren Darmstörung aufgenommen, am selben Tag im Stuhl neben gewöhnlichen Coli auch mäßig reichlich Paracoli. Bei Frauenmilchernährung Besserung der Stühle, doch erkrankte das Kind nach einiger Zeit neuerlich an einer ziemlich schweren Darmstörung, ohne daß Paracoli nachzuweisen gewesen wären. Auf ein Paracolifiltrat reagierte das Kind wesentlich stärker als auf eine gleiche Menge des Filtrates eines gewöhnlichen Colistammes (0,2 ccm Paracolifiltrat i. c.; 1. Tag: R_2I_1 30 : 25 mm, 2. Tag: R_1I_1 20 : 16 mm, 0,2 ccm Colifiltrat i. c.; 1. Tag: R_1I_1 20 : 18 mm, 2. Tag: R_1I_1 8 : 7 mm). Nach der Darmstörung keine Paracoli mehr. Nach 6 Wochen Heilung.

5. Erika Z., 4 Monate (Prot.-Nr. 26), toxische Darmstörung, nach einer längeren Teepause und diätetischer Behandlung wesentlich besser, bald darauf wieder ein toxischer Zustand. Während der Ersterkrankung im Stuhl nur gewöhnliche Coli, im Verlauf der zweiten Toxikose neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli nachzuweisen. Das Filtrat dieses Stammes zeigte am Meerschweinchen eine starke toxische Wirkung (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: Spur Schorf R_2I_1 28 : 20 mm, 2. Tag: Schorf 5 : 5 mm, $R_{Sp}I_1$ 20 : 15 mm, 3. Tag: Schorf 7 : 5 mm, I_{Sp}). Nach diesem ersten Rezidiv konnte das Kind nach 24 Tagen geheilt entlassen werden, im Stuhl waren bis zur Entlassung nie mehr Paracoli nachweisbar.

6. Karl P., 7 Wochen (Prot.-Nr. 68), erkrankte anamnestisch unter Krämpfen an einer schweren toxischen Darmstörung, im Stuhl 1 Woche nach Eintritt derselben neben gewöhnlichem Coli auch Paracoli. Diese Befunde wiederholten sich auch in den nächsten Tagen während der ersten Darmstörung. Nach Abklingen derselben die Stühle durch 8 Tage stets normal, in den Stühlen trotz täglicher Untersuchung nie Paracoli nachweisbar. Nach dieser Zeit plötzlich Gewichtssturz bei gleichzeitigem Eintreten schlechter Stühle und toxischen Aussehens. Im Stuhl genau zur selben Zeit wieder reichlich Paracoli. Nach neuerlicher Teepause und Ernährung mit Frauenmilch allmähliche Besserung des Zustandes, nach 6 Wochen Heilung ohne weiteres Rezidiv, im Stuhl vom 8. Tag nach dem Eintritt der zweiten Toxikose nur mehr gewöhnliche Coli. Ein Paracolistamm bei der ersten toxischen Darmstörung behielt über 5 Monate seine kulturellen Eigenschaften, das Filtrat desselben hatte einen p_H-Wert von 6,8, zeigte im Intracutanversuch beim Meerschweinchen starke Reaktion (1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_1 23 : 15 mm, 2. Tag: Schorf 8 : 7 mm, 3. Tag: Schorf 8 : 6 mm). Trotz Frauenmilchernährung nur selten und dann spärlich Bifidusflora nachweisbar.

7. Grete W., 2 Monate (Prot.-Nr. 69), wegen einer toxischen Darmstörung aufgenommen; der Zustand besserte sich bei guten Stühlen, das Kind wurde auf Wunsch der Eltern entlassen. 3 Tage darauf neuerliche Aufnahme mit einer schweren Darmstörung. Im Stuhl zu dieser Zeit keine Paracoli mehr nachweisbar. Von einem Stuhl während der ersten toxischen Darmstörung, in dem neben Paracoli auch gewöhnliche Coli nachweisbar waren, wurden beide Stämme isoliert, die Filtrate am selben Tier intracutan unter genau gleichen Bedingungen geprüft. Das Filtrat des Paracolistammes wirkte wesentlich toxischer als das Filtrat des Colistammes:

1,0 ccm Paracolifiltrat i. c.	1,0 ccm Colifiltrat i. c.
1. Tag: Spur Schorf, R_2I_1 19 : 17 mm	R_1I_1 17 : 17 mm
2. Tag: Schorf 5 : 4 mm, R_1I_1 15 : 12 mm	R_0I_1 7 : 6 mm
3. Tag: Schorf 5 : 4 mm, R_1I_1 15 : 12 mm	R_0I_1 7 : 6 mm

Der Paracolistamm verlor bei Weiterüberimpfung nach 2 Wochen bereits seine kulturellen Eigenschaften. Trotz Frauenmilchernährung im direkten Stuhlausstrich nie Bifidus nachzuweisen.

8. Ludmilla P., 5 Monate (Prot.-Nr. 82), erkrankte an einer schweren toxischen Darmstörung. Bereits zu Beginn unserer Untersuchungen (gleich nach der Aufnahme) Paracoli im Stuhl nachweisbar. Bei der nach 10 Tagen neuerlich einsetzenden Toxikose nur Coli zu finden, Kind nach 2 Wochen gebessert entlassen. Der erste Paracolistamm behielt während einer 4 Monate währenden Beobachtungsdauer seine kulturellen Eigenschaften bei. Das Filtrat eines Paracolistammes aus einem Stuhl zu Beginn der ersten Toxikose wirkte im Intracutanversuch deutlich toxisch, ein Filtrat desselben Stammes nach 3wöchiger Weiterimpfung etwas geringer. Wurde die Bouillonaufschwemmung dieses weitergeimpften Stammes statt 24, 48 Stunden bebrütet und dann das Filtrat an demselben Meerschweinchen zur selben Zeit geprüft, wirkte es wesentlich toxischer.

1. Paracolifiltrat	Paracolifiltrat nach Überimpfung, 1,0 ccm i. c.	
1,0 ccm i. c.:	24 Stunden bebrütet:	48 Stunden bebrütet:
1. Tag: R_2I_2 15 : 16 mm	R_2I_2 12 : 12 mm	R_2I_2 20 : 18 mm
2. Tag: Schorf 10 : 8 mm	R_2I_2 12 : 10 mm	Spur Schorf
R_1I_1 14 : 12 mm		R_2I_2 18 : 12 mm
3. Tag: Schorf 12 : 10 mm	Schorf 8 : 8 mm	Schorf 10 : 9 mm

9. Trude N., 2 Jahre (Prot.-Nr. 100), mit einer langdauernden schweren Darmstörung aufgenommen. Nach vorübergehenden guten Gedeihen und normalen Stühlen mehrmals Rezidive leichterer Natur. Nicht nur anfangs, sondern auch mehrmals bei Rezidiven im Stuhl Paracoli neben gewöhnlichen Coli, erstere zahlreicher als die Colikolonien. Ein Paracolifiltrat wirkte im Intracutanversuch beim Meerschweinchen deutlich toxisch (1,0 i. c.; 1.—2. Tag: R_1I_1 12 : 10 mm, 3.—5. Tag: Schorf 7 : 6 mm). Der Paracolistamm verlor nach 1 Monat seine ursprünglichen kulturellen Eigenschaften, ein von einem Rezidiv stammender Paracolistamm erst nach 2 Monaten nur zum Teil. Auch hier beide Übergangsformen in rote Coli (schwache Säurebildung aller Kolonien und Übergang nur einzelner Paracolikolonien in gewöhnliche Coli).

10. Erna P., $2^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 28), mittelschwere Darmstörung, bereits bei der Ersterkrankung Paracoli im Stuhl. Ein Paracolistamm nach 1 Monat kulturell wie ein gewöhnlicher Colistamm, bei einer späteren Überimpfung nach 2 Monaten aber zum Teil wieder kulturell wie ein Paracolistamm. Ein Filtrat des Paracolistammes wirkte beim Meerschweinchen deutlich (0,3 ccm i. c.; 1. Tag: R_1I_{Sp} 10 : 8 mm, 2. Tag: R_1I_{Sp} 7 : 5 mm). 7 Tage nach der ersten Darmstörung Rezidiv, während desselben Paracoli im Stuhl. Schließlich nach 9 Wochen geheilt entlassen. Ein Filtrat dieses Paracolistammes wirkte am Meerschweinchen nahezu in der gleichen Weise. Das Kind wurde i. c. mit 0,2 ccm des früher erwähnten Paracolifiltrates, das von einem toxischen Kinde stammte, geprüft, an der Injektionsstelle eine deutliche Reaktion (R_1I_1 5 : 5 mm), auf der Kontrollseite (neutrale Bouillon) keine Reaktion.

11. Johann B., 3 Monate (Prot.-Nr. 88), toxische Darmstörung, im Stuhl nur einmal Paracoli. Nach vorübergehender Besserung wieder eine schwere Darmstörung, starke Gewichtsabnahme. In dieser Zeit im Stuhl nur gewöhnliche Coli nachweisbar. Nach 1 Monat teilweiser Übergang des Paracolistammes in gewöhnliche Coli, die nach dieser Zeit noch vorhandenen Paracoli nach 3 Monaten zur Gänze bereits nach 24 Stunden auf der Endoplatte deutlich rosagefärbt.

f) Icterus catarrhalis. In diese Gruppe von Erkrankungen rechneten wir alle jene enteralen Infekte, die mit Ikterus einhergingen. Von dem sonst als Icterus simplex bezeichneten Krankheitsbild ergaben sich bei allen (6) Kindern insoferne Abweichungen, als der Stuhl stets Gallenfarbstoffe enthielt und im Harn nicht immer nur Bilirubin, sondern in einigen Fällen dauernd nur Urobilin oder Urobilinogen nachzuweisen war.

1. August A., $1^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 17), wegen Lues congenita aufgenommen, 1 Woche nach der Aufnahme eine Darmstörung mit ikterischer Verfärbung der Haut ohne Acholie der Stühle, im Harn Bilirubin. In den Stühlen sehr häufig neben gewöhnlichen Colistämmen auch Paracoli nachweisbar, zum Teil in überwiegender Anzahl der gewachsenen Kolonien. Das Filtrat des aus dem ersten flüssigschleimigen Stuhl gezüchteten Paracolistammes wurde im Meerschweinchen-Intracutanversuch geprüft, Wirkung deutlich toxisch: 1,0 ccm i. c.; 1. Tag: R_2I_2 22 : 20 mm, 2. Tag: R_1I_1 10 : 7 mm. Der reingezüchtete Paracolistamm nach

8 Monaten kulturell unverändert. Im direkten Stuhlausstrich trotz Frauenmilchernährung nur sehr selten und nie rein Bacillus bifidus. Nach 1monatigem Aufenthalt an der Klinik Exitus; bei der Obduktion neben den Erscheinungen einer Viscerallues eine Gastroenteritis.

2. Erich St., 8 Jahre (Prot.-Nr. 104B), Erkrankung akut mit Erbrechen, flüssigen Stühlen und geringem Fieber, bereits bei der Aufnahme eine deutliche Verfärbung der Haut mit einer ziemlich hochgradigen Leberschwellung, im Harn nie Bilirubin, wohl aber Urobilin und Urobilinogen, Stuhl gallig tingiert. Im Stuhl kulturell anfangs Paracoli, bei einer zweiten Untersuchung nach 24stündiger Bebrütung geringe Säurebildung. Nach 11 Tagen wieder beschwerdefrei, in der Folgezeit gesund.

3. Alexander St., 10 Jahre (Prot.-Nr. 104C), ein Bruder des vorher genannten Kindes erkrankte zu gleicher Zeit an den gleichen Krankheitserscheinungen (im Harn wieder nur Urobilin und Urobilinogen); anamnestische Feststellung, daß beide Kinder ihr Essen aus der gleichen Ausspeisungsstelle bezogen. Aus dem Stuhl 2mal Paracoli neben gewöhnlichem Coli. Die Reinkultur des Paracolistammes nach 3 Monaten kulturell gleichgeblieben. Nach 11 Tagen geheilt entlassen. — Bei der 7jährigen Schwester, die zu gleicher Zeit an einem ähnlichen Ikterus erkrankte (Prot.-Nr. 102A), wurden nur gewöhnliche Coli gefunden.

4. Eduard K., $4^1/_2$ Jahre (Prot.-Nr. 111A), bei der Aufnahme ein besonders schwerer Ikterus mit gallig gefärbten Stühlen und deutlicher Bilirubinurie. Der Zustand besonders schwer, Gelbfärbung der Haut durch mehr als 7 Wochen, die Leber bereits bei der Aufnahme stark vergrößert und hart, an Größe noch zunehmend, Bild einer hypertrophischen Lebercirrhose. Die Leberfunktionsprüfung mit Galaktose normal. Im weichschleimigen Stuhl neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli. Rasche Besserung nach dem Überstehen einer Grippe, Verschwinden der Lebervergrößerung. Nach 8 Wochen vollkommene Genesung.

g) Pyurien. Wir bezogen erst in späterer Zeit die Pyurien in unsere bakteriologischen Untersuchungen ein, konnten daher bisher nur bei 5 Kindern solche vornehmen. Erst in jüngster Zeit war es uns möglich, weitere 2 Pyuriefälle einer Untersuchung zuzuführen. Während wir nun unter den erstgenannten Fällen nur bei einem Paracoli nachweisen konnten, zeigten beide später untersuchten Kinder im Harn Paracoli in Reinkultur. 2 von diesen 7 Kindern, die zur Zeit der Pyurie Paracoli im Harn hatten, zeigten schwere Krankheitsbilder. Die aus dem Harn dieser Kinder gezüchteten Stämme wiesen überdies besondere Eigenschaften auf, weswegen wir die Krankengeschichten ausführlich besprechen wollen. Es gelang uns bei diesen Kindern, sichere Zusammenhänge zwischen dem Artkreise der Paracolibacillen und Paratyphus- bzw. Typhusbacillen zu finden, die ganz besonders geeignet erscheinen, die ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen für enterale Störungen zu sichern.

1. Maria B., $7^1/_2$ Jahre (Prot.-Nr. 116), mit dem typischen Krankheitsbild einer schweren Pyurie aufgenommen. Gleich nach der Aufnahme im Katheterharn eine Reinkultur von Paracoli. Aus dem spontan entleerten Harn, der ebenso wie der Katheterharn gleich nach der Entleerung aus der Blase auf den Nährplatten ausgestrichen wurde, wuchsen neben Paracolikolonien vereinzelt auch gewöhnliche Colikolonien, die aber wohl sicher aus der Vulva stammten, da im Katheterharn auch später nie gewöhnliche Coli nachgewiesen werden konnten. Ein direkter Übergang der Paracoli in gewöhnliche Coli konnte im Katheterharn nicht beobachtet werden, da gleichzeitig mit dem Verschwinden des pyurischen Befundes der Harn

sich als steril erwies. Zwei reingezüchtete Paracolistämme behielten ihre kulturellen Eigenschaften nach mehr als 2 Monaten unverändert bei. Das Filtrat des ersten Stammes wurde zu Immunisierungszwecken am Kinde selbst intracutan geprüft. Wir gingen dabei so vor, daß wir von der Reinkultur in gleicher Konzentration Aufschwemmungen in neutraler Bouillon herstellten und diese dann 24, 48 und 72 Stunden bei 37° bebrüteten. Die aus diesen Aufschwemmungen hergestellten Filtrate wurden in einer Menge von 0,2 ccm dem Kinde intracutan injiziert und die Reaktionen nach 24 und 48 Stunden abgelesen. Dabei ergaben sich nachstehende Resultate:

0,2 ccm i. c.	1. Tag:	2. Tag:
24 Stunden bebrütet	R_1I_1 25 : 30 mm	R_1I_1 10 : 5 mm
48 Stunden bebrütet	R_2I_1 40 : 32 mm	R_1I_1 15 : 10 mm
72 Stunden bebrütet	R_1I_1 37 : 36 mm	R_1I_1 10 : 5 mm

Die auf die gleiche Weise aus 24, 48 und 72 Stunden bebrüteten Paracoliaufschwemmungen hergestellten Filtrate wurden auch im Intracutanversuch am Meerschweinchen untersucht, deren Ergebnisse folgende waren:

1,0 ccm i. c.	1. Tag:	2. Tag:	3. Tag:
24 Stunden bebrütet	R_1I_1 18 : 16 mm	Spur Schorf R_1I_1 13 : 12 mm	Schorf 13 : 12 mm
48 Stunden bebrütet	R_1I_2 20 : 17 mm	$R_{Sp}I_2$ 15 : 13 mm	$R_{Sp}I_2$ 15 : 13 mm
72 Stunden bebrütet	R_2I_2 17 : 14 mm	Schorf 13 : 13 mm R_1I_1 30 : 20 mm	Schorf 13 : 13 mm R_1I_1 30 : 20 mm

Die Agglutinationsfähigkeit des kindlichen Blutserums für den eigenen Paracolistamm wurde mehrfach geprüft. Nach 10tägiger Krankheitsdauer wurde eine Agglutination bis zur Verdünnung 1: 40 festgestellt; nach dreiwöchiger Krankheitsdauer agglutinierte das Serum nur 1: 80 und erst 3 Wochen später deutlich 1: 320.

Wir überimpften den Paracolistamm in Rindergalle und bebrüteten diese Aufschwemmung 24 Stunden. Nach dieser Zeit brachten wir das Serum eines Paratyphuskranken, das einen Paratyphusstamm 1: 640 agglutinierte, mit der Paracoligallenaufschwemmung zusammen. Zur Kontrolle wurde das Serum des Kindes in den gleichen Verdünnungen, wie das Serum des Paratyphuskranken einerseits zur Paracoligalleaufschwemmung, andererseits zu einer Paracolibouillonaufschwemmung vermengt. Die Ergebnisse zeigen folgende Aufstellung:

	1:80	1:160	1:320
Paratypusserum + Paracoligalleaufschwemmung	+	+	s. +
Serum des Kindes + Paracoligalleaufschwemmung	—	—	—
Serum des Kindes + Paracolibouillonaufschwemmung	+	+	+

Das Kind verlor nach 6 Wochen ziemlich plötzlich seinen pyurischen Befund und wurde geheilt (im Katheterharn waren weder Paracoli noch gewöhnliche Coli nachzuweisen) entlassen. Aus dem Stuhl des Kindes, der sowohl anamnestisch, als auch während des 6wöchigen Klinikaufenthaltes stets von normaler Beschaffenheit war, wuchsen zur Zeit des pyurischen Harnbefundes neben gewöhnlichen Colimehrmals auch Paracolikolonien. Nach Verschwinden der Pyurie und damit des Paracolibefundes im Harn waren auch im Stuhl nie mehr Paracoli nachzuweisen.

2. Johanna R., 2 Jahre (Prot.-Nr. 137), wegen uncharakteristischer Beschwerden in schwerkrankem und anämischem Zustand aufgenommen, hatte zu dieser Zeit

bereits einen typischen pyurischen Befund. Im Katheterharn Paracoli in Reinkultur. Da sich der Zustand auf rein diätetische und die übliche medikamentöse Behandlung in keiner Weise beeinflussen ließ, wurde das Kind mit einer Eigenparacolivaccine behandelt, nachdem vorher eine intracutane Prüfung am Kinde vorgenommen wurde. Die Intracutanreaktion war gering, aber deutlich (0,2 ccm i.c., 1. Tag: R_2I_1 10: 6 mm, 2. Tag: R_1I_1 10: 6 mm). Die Behandlung führte nur zu einem Teilerfolg, da die Anämie in dieser Zeit bereits so hochgradig war, daß eine Bluttransfusion durchgeführt werden mußte. Daraufhin besserte sich nicht nur das Allgemeinbefinden, sondern auch der pyurische Befund wesentlich. Im Katheterharn waren aber auch jetzt noch mäßig reichlich einzelstehende Leukocyten und gramnegative Stäbchen nachzuweisen, im kulturellen Verfahren erwiesen sich letztere fast stets als Paracoli in Reinkultur, nur selten Paracoli neben vereinzelten gewöhnlichen Coli.

Zum Unterschied vom ersterwähnten Kind hatte dieses Kind sehr häufig schleimige Stühle, aus denen wir neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli züchten konnten. Im Blut und Serum war es uns jedoch nicht gelungen, Paracoli oder gewöhnliche Coli nachzuweisen.

Das Serum dieses Kindes agglutinierte den Paracolistamm seines Harnes nach 2monatigem Spitalaufenthalt in der Verdünnung 1: 160 grobflockig, 1: 320 zart, aber noch deutlich.

Eine unter gleichen Voraussetzungen durchgeführte Untersuchungsreihe suchte die Frage zu klären, ob auch dieser Paracolistamm Beziehungen zur Typhus- oder Paratyphusgruppe aufzuweisen vermöge. Es wurde sowohl der aus dem Katheterharn, wie aus dem Stuhl reingezüchtete Paracolistamm in Galle überimpft, 72 Stunden bebrütet und dann mit den verschiedenen Verdünnungen des Serums eines Typhus- und Paratyphuskranken, sowie des Kindes selbst zusammengebracht. Die Ergebnisse zeigen folgende Aufstellung:

	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
Serum des Kindes + Paracoli in Galle (Stamm aus Harn)	+	+	—	—	—	—
Serum des Kindes + Paracoli in Galle (Stamm aus Stuhl)	+	z. +	—	—	—	—
Paratyphusserum (Titer 1 : 320) + Paracoli in Galle (Stamm aus Harn)	+	+	+	—	—	—
Pacatyphusserum (Titer 1 : 320) + Paracoli in Galle (Stamm aus Stuhl)	+	—	—	—	—	—
Typhusserum (Titer 1 : 320) + Paracoli in Galle (Stamm aus Harn)	+	+	+	+	z. +	—
Typhusserum (Titer 1 : 320) + Paracoli in Galle (Stamm aus Stuhl)	+	+	+	+	—	—

Aus diesen Gegenüberstellungen geht hervor, daß das Serum des Typhuskranken den in Rindergalle aufgeschwemmten Paracolistamm weitaus am höchsten agglutinierte, und zwar zu demselben Titer, den das Serum des Typhuskranken zu erreichen imstande war. Weitaus geringer war der Agglutinationstiter bei dem Serum des Paratyphuskranken und am geringsten bei dem des kranken Kindes. Gleichzeitig ist aber auch ersichtlich, daß der Paracolistamm des Stuhles von allen 3 Sera deutlich weniger, d. h. nur in der höheren Konzentration agglutiniert wurde.

Das Serum des Kindes agglutinierte 18 Tage nach dem Zeitpunkt, als es den eigenen Paracolistamm 1: 320 agglutiniert hatte, denselben Paracolistamm noch 1: 80 deutlich. Diese Prüfung erfolgte 3 Tage nach den Versuchen, die die Agglutinationsfähigkeit der verschiedenen Sera für die in Galle überimpften Paracolistämme nachwiesen. Zur selben Zeit wurde beim Kinde eine *Widal*sche Reaktion

für Typhus und Paratyphus angestellt, die negativ ausfiel. Das Kind wurde nach 11 Wochen in bestem Aussehen gesund aus der Klinik entlassen.

h) Darmgesunde Kinder. Unter 31 darmgesunden Kindern konnten wir nur in 3 Fällen (2 Säuglinge und 1 älteres Kind) Paracoli im Stuhl nachweisen und auch bei diesen nur vorübergehend.

1. Rosa M., $3^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 4), wegen Struma congenita aufgenommen, niemals schlechte Stühle, kurze Zeit Gewichtsabnahme, zu dieser Zeit im Stuhl Paracolibacillen neben gewöhnlichen Coli. Der Paracolistamm verlor bereits nach 10 Tagen seine kulturellen Eigenschaften.

2. Maria B., $5^1/_2$ Monate (Prot.-Nr. 33), wegen Furunkulose aufgenommen, stets normale Stühle. Ohne Störung des Allgemeinbefindens im Stuhl vorübergehend neben gewöhnlichen Coli auch Paracoli. Übergang des Paracolistammes nach 1 Monat in gewöhnliche Coli.

3. Maria B., $7^1/_2$ Jahre (Prot.-Nr. 108 B), der obenerwähnte Fall der langwierigen Paracolipyurie (Fall 1), der hier nochmals erwähnt wird, weil die Stühle stets normal waren. In ihnen sehr häufig Paracoli neben Coli.

Bakteriologische und biologische Ergebnisse.

Unter 13 Kindern mit *leichten* Darmstörungen fanden wir bei 3 (= 23%) im Stuhl Paracoli. Ein solcher Stamm wurde weiter überimpft und zeigte bereits nach einem Monat wieder die kulturellen Eigenschaften gewöhnlicher Coli. Das Filtrat dieses Paracolistammes wirkte im Intracutanversuch deutlich positiv, immerhin geringer als das aus dem Stuhl direkt bereitete Filtrat, wobei noch hervorzuheben ist, daß die Menge des injizierten Filtrates geringer war als die des Großteils der späteren Versuche.

Auch konnten wir bei diesem Filtrat beobachten, daß die Wasserstoffionenkonzentration (p_H) des Filtrates nahe am Neutralpunkt lag, während das Stuhlfiltrat bereits eine deutliche alkalische Reaktion zeigte. Die toxische Wirkung des Filtrates war aber nicht auf den Säuregrad zurückzuführen und von der injizierten Menge unabhängig, wie später noch ausgeführt werden soll.

Die Anzahl der untersuchten *mittelschweren* Darmstörungen betrug 39. Bei 27 (= 69%) von diesen fanden wir Paracoli. 19 der von diesen Darmstörungen stammenden Paracolistämme wurden weiterüberimpft. Von diesen hatten 5 innerhalb 1 Monates, 1 innerhalb von 2 Monaten und 2 innerhalb von 3 Monaten ihre kulturellen Eigenschaften verloren, während 6 Paracolistämme nach dieser Zeit ihre Eigenschaften beibehalten hatten, 3 davon sogar nach 7 und 8 Monaten gleichgeblieben waren. Bei 5 Stämmen konnten wir bei fortlaufender Überimpfung den direkten Übergang der Paracoli in Coli beobachten und dann zwei Arten des Überganges feststellen. Einerseits wuchsen nach der Überimpfung auf unseren Nährböden neben Paracoli- auch gewöhnliche Colikolonien, andererseits zeigte der ausgestrichene Paracolistamm nach 24 Stunden bereits in seiner Gesamtheit eine geringe Säurebildung (Rosafärbung), während zu gleicher Zeit und auf derselben Nährplatte ausgestrichene Kulturen entweder die reinen Wachstumseigenschaften der Paracoli oder die des gewöhnlichen Bacterium coli commune zeigten. Einen

weiteren Beweis, daß auch die zweitgenannte Möglichkeit des Überganges vorkommt, erblicken wir darin, daß diese Übergangsformen bei späterer Überimpfung wie gewöhnliche Coli wuchsen.

Die Wasserstoffionenkonzentration der aus diesen Paracolistämmen hergestellten Filtrate zeigte durchwegs Werte von 6,7—6,9, wobei die Filtrate verschiedener Paracolistämme ein und desselben Kindes den gleichen p_H-Wert hatten.

Die Prüfung der Paracolifiltrate im Intracutanversuch am Meerschweinchen ergab — sobald die Paracolistämme während der Darmstörung reingezüchtet wurden — stets eine ausgesprochene Reaktion bis zur Nekrosenbildung (vergleiche die Abbildungen in der Arbeit: „Zum Nachweis des toxischen Prinzipes bei den schweren Säuglings-Dyspepsien" von *Haßmann* und *Deak*). Dagegen zeigte das Filtrat eines Paracolistammes, der vor der Darmstörung reingezüchtet wurde, im Intracutanversuch keinerlei Wirkung. Daraus ergibt sich also, daß Paracolistämme, welche vor Eintritt einer Darmstörung aus dem Stuhl gezüchtet werden, noch nicht toxisch wirken müssen, während die zur Zeit der Darmstörung gewonnenen Stämme eine toxische Wirkung auszuüben imstande sein können. Diese Beobachtung ist vor allem deshalb wichtig, weil sie uns zeigt, daß der Paracolibacillenträger selbst gefährdet ist, da die Paracolibacillen in hohem Maße dazu befähigt zu sein scheinen, ihre Virulenz zu steigern. Der Bacillenträger kann aber auch die Umgebung gefährden, da ein für ihn noch saprophytärer Stamm für ein anderes Individuum unter Umständen parasitär wirken kann.

Die injizierte Menge des Filtrates betrug 0,3—1,0 ccm. Dabei ergab sich, daß sehr häufig schon auf die Injektion der geringeren Menge starke Reaktionen eintraten. Die Filtrate wirkten also deutlich toxischer als die der Paracolistämme von leichten Darmstörungen. Beachtenswert erscheint auch der Ausfall einer gleichzeitigen Prüfung des Paracolifiltrates, das von einem Kinde während der Darmstörung hergestellt wurde (3. Kind dieser Reihe) und des gewöhnlichen Colifiltrates, das nach Abklingen der Darmstörung vom selben Kinde gewonnen wurde. Während auf das erste Filtrat eine deutliche Reaktion eintrat, war bei letzterem trotz der gleichen Injektionsmenge eine Reaktion ausgeblieben.

Unter 29 Kindern mit *toxischen* Darmstörungen fanden sich bei 14 (= 46%) vor und während der Erkrankung Paracoli, darunter bei einem Kinde, das ganz akut unter den Erscheinungen eines Darmverschlusses toxisch wurde, ferner bei einem ausschließlich an der Brust ernährten Kind, das ebenfalls ganz plötzlich an einer toxischen Darmstörung erkrankte. Bei fast allen Kindern waren nach der Darmerkrankung die Paracolibacillen verschwunden, nur bei einigen auch noch nach derselben durch kurze Zeit nachweisbar. Außerdem konnte auch bei unseren Reihenuntersuchungen in einem Zimmer beobachtet werden, daß bei einem vorher darmgesunden Kind bereits vor Eintritt der toxischen Darmstörung Paracoli auftraten.

Die keimfreien Filtrate der Paracolistämme hatten p_H-Werte von 6,7—7,1; ein Filtrat, das nach Abklingen der Darmstörung aus einem gewöhnlichen Colistamm hergestellt wurde, hatte einen p_H-Wert von 7,2. Während also die erstgenannten Filtrate nur schwach sauer oder neutral waren, war das Filtrat des Colistammes neutral. Wie aus dem Reaktionsausfall aller dieser Filtrate im Tierversuch hervorgeht, ist die Wirkung vom p_H-Wert unabhängig.

Daß die Reaktion auf einer vorwiegend mechanischen Wirkung der injizierten Flüssigkeitsmenge beruhe, ist deshalb unwahrscheinlich, weil der Höhepunkt der Reaktion nach Injektion von 1,0 ccm Paracolifiltrat erst nach 3 Tagen eintrat. Gegen eine solche Annahme spricht auch der Umstand, daß nach intracutaner Injektion gleicher Mengen Leerbouillon und Paracolifiltrat eine Reaktion auf die erstere ausblieb.

Wir prüften ferner an ein und demselben Tier gleichzeitig ein Paracolifiltrat, das während einer toxischen Darmstörung, und das Filtrat eines gewöhnlichen Colistammes, das von demselben Kind nach Abklingen der Darmstörung gewonnen wurde. Die Reaktion auf das erstere war sehr stark (Dekrosebildung), auf das letztere wesentlich geringer. Die p_H-Werte beider Filtrate waren gleich, woraus ebenfalls hervorgeht, daß die Toxizität der Filtrate nicht von der Reaktion abhängt.

Die Zahl der weiter überimpften Paracolistämme betrug 6. 3 von diesen verhielten sich nach 2—4 Wochen kulturell wie gewöhnliche Coli, 1 erst nach 3 Monaten, während 2 Stämme nach dieser Zeit kulturell unverändert waren, 1 von diesen sogar nach mehr als 4 Monaten seine Eigenschaften beibehalten hatte. Auch bei diesen Paracolistämmen waren die früher erwähnten beiden Übergangsformen in gewöhnliche Colistämme zu beobachten.

Am anschaulichsten sind die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen *bei den rezidivierenden Darmstörungen*. Unter 13 Kindern zeigten 11 (= 84%) vor oder während der Darmstörungen Paracoli im Stuhl, 8 von diesen während der Ersterkrankung und der folgenden Rezidive. 3 Kinder hatten nur während der ersten Darmstörung Paracoli im Stuhl, bei dem Rezidiv nur gewöhnliche Coli und nur 2 Kinder sowohl während der ersten Darmstörung, wie während des Rezidivs stets gewöhnliche Colistämme.

Auch bei diesen Kindern waren die Paracolibacillen zur Zeit der schlechten Stühle nachweisbar, nur selten auch kürzere Zeit darüber hinaus, dann waren durch kürzere oder auch längere Zeit die Stühle normal und im Stuhl nur gewöhnliche Coli nachweisbar. Bei 2 Kindern konnte einwandfrei nachgewiesen werden, daß *vor* dem Auftreten der klinischen Erscheinungen des toxischen Rezidivs bereits Paracoli im Stuhl erschienen. Dabei war in einem Falle das Allgemeinbefinden noch nicht gestört, im 2. Falle nahm das Gewicht trotz noch normaler Stühle ab. Es dürfte also das Auftreten der Paracoli im normalen Stuhl als ein Warnungszeichen aufzufassen sein und es erscheint berechtigt, diesen Zustand auf Grund des Paracolibefundes im Sinne *Bessaus* als prädyspeptisch zu bezeichnen. Von einigem Interesse ist auch, daß im Stuhlaus-

ausstrich bei Vorkommen von Paracoli trotz Frauenmilchernährung die für letztere charakteristische Bifidusflora vollkommen fehlte oder bei täglicher Untersuchung nur vereinzelt und selten nachzuweisen war, während in Stühlen von den Darmstörungen, bei denen nur gewöhnliche Coli nachzuweisen waren, stets reichlich Bifiduskeime gefunden werden konnten.

Das kulturelle Verhalten der vor und während dieser Darmstörungen reingezüchteten Paracolistämme ergab bei 11 Stämmen die schon bei den anderen Gruppen von Darmstörungen besprochenen Merkmale, andererseits aber noch eine Bestätigung unserer Annahme, daß die kulturellen Eigenschaften der Paracolistämme um so länger erhalten bleiben, je schwerer die Darmstörung des betreffenden Kindes ist. Bei Beobachtung des kulturellen Verhaltens zweier Paracolistämme ein und desselben Kindes, von dem ein Stamm vor der Darmstörung, der andere während derselben aus dem Stuhl reingezüchtet wurde, ergab sich, daß der erste Stamm schon nach 11 Tagen, der andere erst nach 7 Wochen seine ursprünglichen kulturellen Eigenschaften verlor. Eine weitere Bestätigung der früher erwähnten Annahme ergab auch die kulturelle Untersuchung der übrigen 9 Paracolistämme. Von Stämmen veränderten in ihrer Gesamtheit das kulturelle Verhalten *2* innerhalb eines Monats, *1* innerhalb von 2 Monaten, *1* erst nach 7 Monaten. Bei *3* Paracolistämmen konnten wieder beide Übergangsformen in gewöhnliche Coli neben gleichzeitigem Wachstum von Paracoli beobachtet werden; bei 1 Stamm wuchsen innerhalb von 2 Monaten neben gewöhnlichen Coli noch Paracolikolonien, welch letztere erst nach weiteren 3 Monaten allgemein in rosafarbene Kolonien und dann erst in gewöhnliche Coli übergingen; *2* Paracolistämme zeigten dieselben Übergänge erst nach 2 bis 3monatiger Überimpfung, *2* Stämme endlich blieben in ihrem kulturellen Verhalten nach mehr als 5 und 8 Monaten unverändert.

Bei einem Kinde, das während einer Darmstörung auch Paracoli im Stuhl hatte, zeigte ein gewöhnlicher Colistamm nach Überimpfung auf unseren Nährplatten neben gewöhnlichen Coli- auch Paracolikolonien, wenn auch nur vorübergehend. Auf diese Tatsache wird, da sie die Annahme erlaubt, daß solche kulturelle Variationen auch im Darminnern möglich sind, bei der Frage der endogenen oder exogenen Infektion noch näher einzugehen sein.

Die p_H-Werte der aus diesen Stämmen hergestellten Filtrate schwankten zwischen 6,8 und 6,9, waren also etwas sauer.

Die Filtratprüfung im Intracutanversuch beim Meerschweinchen ergab stets positive Reaktionen. So wirkte das Paracolifiltrat eines toxisch darmkranken Kindes (bei einem p_H-Wert von 6,9) stark toxisch, während das Filtrat eines gewöhnlichen Colistammes desselben Kindes (bei gleichem p_H-Wert) nur am ersten Tag eine geringe Reaktion hervorrief. Auch in einem zweiten Versuch rief das Paracolifiltrat eine starke Reaktion bis zur Nekrosenbildung hervor, das Colifiltrat eine wesentlich

geringere. Auch nahm die Intensität der Reaktion auf das Paracolifiltrat in den folgenden Tagen zu, auf das Colifiltrat ab. Daraus kann wohl geschlossen werden, daß den Paracolibacillen bei dem Zustandekommen der Toxikosen eher eine ätiologische Bedeutung zukommt, als den gewöhnlichen Colistämmen.

Ferner konnten wir feststellen, daß ein Paracolistamm, wenn das Filtrat erst nach 3maliger in Abständen von je einer Woche vorgenommenen Überimpfung hergestellt wurde, weniger toxisch wirkte als das gleich nach der Reinzüchtung hergestellte Filtrat. Doch konnte die Wirkung des 3mal überimpften Stammes dadurch gesteigert werden, daß die Bacillenaufschwemmung statt 24 Stunden, 48 Stunden bebrütet wurde. Die Toxizität der Filtrate blieb bei entsprechend steriler Aufbewahrung im Eisschrank durch längere Zeit erhalten, was daraus hervorgeht, daß wir bei Prüfungen desselben Filtrates an verschiedenen Tieren zu verschiedenen Zeiten gleiche Reaktionsergebnisse erhielten.

Prüften wir, um die Empfindlichkeit der Kinder auf Paracolibacillen festzustellen und einen Einblick in die Immunitätstage derselben zu gewinnen, diese mit dem Filtrat des eigenen Paracolistammes oder eines anderen im Tierversuch toxisch wirkenden Paracolistammes, so ergab sich stets auf die intracutane Injektion von 0,2 ccm eine starke Reaktion, auf die Kontrollinjektion mit gewöhnlicher Bouillon oder einem gewöhnlichen Colifiltrat keine oder doch eine wesentlich geringere Reaktion.

Im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen gelang es uns bei den von uns untersuchten *parenteralen Darmstörungen* niemals, Paracolibacillen nachzuweisen, weder im Stuhl, noch im Dünn- und Dickdarminhalt der verstorbenen Kinder. Es fand sich bei der Untersuchung der post mortem gewonnenen Darmpunktate eine Besiedelung der normalerweise keimfreien obersten Dünndarmabschnitte lediglich mit gewöhnlichen Colistämmen. Die Anzahl der von uns untersuchten Kinder, die im Gefolge einer Grippe oder anderer akuter Erkrankungen eine manchmal sogar toxische Darmstörung zeigten, ist zwar nicht sehr groß (16), doch ist es immerhin auffallend, daß wir in keinem einzigen Falle dieser Gruppe Paracolibacillen nachweisen konnten.

Was die mit *Icterus simplex* einhergehenden enteralen Störungen betrifft, so ist es sicher kein Zweifel, daß bakterielle Einflüsse von Bedeutung sind, da unsere Untersuchungen, die bei 4 (= 66%) von 6 Kindern während des Ikterus Paracoli im Stuhl feststellen ließen, 3 Geschwister betrafen, die ihr Essen aus einer Massenausspeisungsstelle bezogen. Es spricht dies wohl sehr zugunsten der Auffassung, daß bei diesen Erkrankungen infektiöse Momente im Spiele sind. Unsere Fälle wichen insoferne von dem gewöhnlichen Bild des „Icterus catarrhalis" ab, als bei keinem einzigen eine Acholie der Stühle festgestellt werden konnte. Während sie im allgemeinen harmloser Art waren, zeigte ein Kind ein besonders schweres Krankheitsbild, das an eine hypertrophische

Lebercirrhose denken ließ; da aber bereits zu Anfang und auch später auf Grund der Leberfunktionsprüfungen, die normal ausfielen, der gutartige Charakter des Icterus feststand, mag es immerhin berechtigt sein, auch diesen Fall hier einzureihen, zumal er völlig geheilt werden konnte.

Zwei der von uns bei diesen Kindern reingezüchteten Paracolistämme wurden weiter überimpft und blieben nach mehr als 3, bzw. 8 Monaten kulturell unverändert. Bei einem Kinde konnte bei einer Stuhluntersuchung Paracoli nachgewiesen werden, bei einer folgenden bildeten die gewachsenen Kolonien bereits nach 24 Stunden etwas Säure, so daß sie deutlich rosa gefärbt waren, während gleichzeitig ausgestrichene Stühle anderer Kinder nach derselben Zeit tiefrote Kolonien bildeten. Es war in diesem Falle die uns von den Überimpfungen bereits bekannte Übergangsform der Paracoli in gewöhnliche Coli also schon im Stuhl selbst nachzuweisen. Dies ist unserer Ansicht nach ein Beweis dafür, daß bereits im Darm selbst Paracoli innerhalb kurzer Zeit in gewöhnliche Coli übergehen können und daher oft dem Nachweis entgehen, wenn wir nicht frühzeitig genug nach Beginn der Darmstörung die Stuhluntersuchung durchführen. Zu dieser Annahme glauben wir um so mehr berechtigt zu sein, als wir bereits zeigen konnten, daß im allgemeinen bei leichten Darmstörungen die Paracolibacillen viel früher wieder in gewöhnliche Coli übergehen als bei schweren Darmstörungen.

Bei einem der von diesen Icterus simplex stammenden Paracolistämmen wurde das Filtrat auf seine Toxizität geprüft. Es wirkte im Intracutanversuch ausgesprochen toxisch.

Die Untersuchungen bei *Pyurien*, die wir bei 7 Kindern durchführen konnten, ergaben in 3 Fällen (= 43%) Paracoli in Reinkultur. Dabei hatten die Kinder nicht nur im Katheterharn, sondern auch in den Stühlen, die in 2 Fällen von normaler Beschaffenheit, in einem aber diarrhoisch waren, Paracoli. Bei zwei von diesen Kindern war das Krankheitsbild sehr schwer, sie konnten erst nach einer langdauernden Behandlung (Eigenparacolivaccine, strenge diätetische Maßnahmen) zur Heilung gebracht werden; die bei einem stark anämischen Kind vorgenommene Bluttransfusion erwies sich als besonders wirksam.

Die Paracolistämme aus dem Katheterharn blieben durch mehr als 3 und 5 Monate kulturell unverändert. Die keimfreien Filtrate dieser Stämme wirkten beim Meerschweinchen ausgesprochen toxisch, und zwar ein Filtrat, das nach 72stündiger Bebrütungsdauer der Paracoliaufschwemmung hergestellt wurde, deutlich stärker als das nach 24stündiger Bebrütungsdauer. Auch beim Kinde selbst wirkte das erstgenannte Filtrat wesentlich stärker als das zweitgenannte und ein nach 48stündiger Bebrütungsdauer gewonnenes Filtrat. Daraus geht hervor, daß mit der Bebrütungsdauer der Paracolikulturen die Toxizität zunimmt, eine Tatsache, die wir auch an anderen Paracolistämmen bei Darmstörungen beobachten konnten.

Das Serum beider Kinder agglutinierte den eigenen Paracolistamm, das erste nach 10 Tagen gering, nach 2 Wochen etwas stärker, nach 6 Wochen in der Verdünnung 1 : 320 grobflockig, das des 2. Kindes erst 2 Monate nach dem anamnestischen Krankheitsbeginn bis zu dieser Verdünnung.

Die Paracolistämme dieser beiden Kinder, nicht nur die aus dem Harnapparat stammenden, sondern auch die aus dem Stuhl reingezüchteten Stämme, wiesen überdies noch sichere Beziehungen zur Paratyphus- und Typhusgruppe auf. Das Serum des einen Kindes konnte einen in Rindergalle überimpften Paracolistamm aus dem Katheterharn nicht mehr agglutinieren, während derselbe Stamm vom Serum eines Paratyphuskranken deutlich agglutiniert werden konnte. Zu gleicher Zeit agglutinierte das Serum des Kindes den ursprünglichen Paracolistamm bis zur selben Verdünnung, wie sie früher angegeben wurde.

Das Serum des 2. Kindes agglutinierte den in Rindergalle bebrüteten Paracolistamm nur in ganz geringer Verdünnung, das Serum eines Paratyphuskranken etwas mehr, aber das Serum eines Thyphuskranken bis zur selben Verdünnung des Serums wie einen Typhusstamm (1 : 320). Auffallend war auch, daß der Paracolistamm aus dem Katheterharn von allen Seris um einen Verdünnungsgrad höher agglutiniert wurde als der Paracolistamm aus dem Stuhl. Daraus kann vielleicht entnommen werden, daß diese beiden Stämme nicht identisch sind, es kann aber daraus nicht geschlossen werden, ob die Pyurie auf descendierendem oder ascendierendem Wege entstanden war. Denn bei beiden Infektionsarten kann es in den ableitenden Harnwegen zu einer Virulenzsteigerung der vom Darme stammenden Paracoli gekommen sein.

Zu gleicher Zeit wurde festgestellt, daß das Serum des Kindes den ursprünglichen Paracolistamm in höherer Verdünnung agglutinierte als den in Galle aufgeschwemmten Stamm, ferner, daß das Serum des Kindes Typhus- und Paratyphusbacillen nicht agglutinierte. Damit war bewiesen, daß mit der Bebrütung der Paracoli in Rindergalle eine Abartung erfolgt sein mußte, in einem Falle zur Paratyphus-, im anderen Falle zur Typhusgruppe hin.

Die Stuhluntersuchungen, die wir bei 31 *darmgesunden* Kindern vornahmen, ließen bei 3 Kindern ein nur zeitweise vorhandenes Paracolibacillenträgertum feststellen. Alle diese Kinder hatten stets, so lange wir sie beobachten konnten, normale Stühle.

Ein aus dem Stuhl dieser Kinder stammender Paracolistamm verlor bereits innerhalb eines Monats seine ursprünglichen kulturellen Eigenschaften.

Epidemiologische Ergebnisse.

Die kulturellen Untersuchungen der Coli- und Paracolistämme ergaben, daß sowohl die Paracolistämme in gewöhnliche Coli, als auch in seltenen Fällen gewöhnliche Colistämme in Paracoli übergehen können.

Tabelle 2. Bakteriologische Reihenuntersuchungen in einem Krankenzimmer (Bett 1—3 an einer, Bett 4—8 an der anderen Längsseite des Zimmers).

Zeichenerklärung: k Bacterium coli commun, p Paracolibacillen, / Stuhl nicht untersucht.

	Bett 1	Bett 2	Bett 3	Bett 4	Bett 5	Bett 6	Bett 7	Bett 8
18. 5.	/	/	/	/	k	k	**p**	k
19. 5.	**p**	k	**p**	**p**	k	k	k	k
20. 5.	**p**	k	**p**	**p**	k	k	k	k
21. 5.	/	**p**	**k**	k	k	k	/	**k**
22. 5.	/	k	k	k	k	k	/	k
23. 5.	**p**	/	k	k	k	/	/	k
24. 5.	k	k	k	k	/	k	k	k
25. 5.	k	k	k	k	k	k	k	k
26. 5.	k	/	k	k	k	k	k	**p**
27. 5.	k	k	k	k	/	k	k	**p**
28. 5.		k	k	/	k	k	k	/
29. 5.		k	k	k	**p**	k	k	**p**
30. 5.	k	k	/	k	**p**	k	k	k
31. 5.	k	k	k	k	k	k	k	/
1. 6.	k	k	k	/	k	k	k	/
2. 6.	k	/	k	k	**p**	k	k	**p**
3. 6.	k	k	k	**p**	**p**	k	**p**	k
4. 6.	k	k	k	**p**	**p**	k	k	k
5. 6.	k	k	k	k	/	/	/	k
6. 6.	k	k	k	k	**p**	k	k	k
7. 6.	k	k	k	k	k	k	k	k
8. 6.	k	k	k	k	k	k	k	k
9. 6.	k	k	k	k	k	k	**p**	k
10. 6.	k	k	k	k	**p**	/	**p**	k
11. 6.		/	k	k	/	/	/	/
12. 6.	k	k	k	k	/	/	/	k
13. 6.	k	k	k	/	k	k	k	k
14. 6.	k	k	k	k	k	k	k	k
15. 6.	k	k	k	/	/	/	/	k
16. 6.	k	/	/	/	k	k	/	k
17. 6.		/	k	/	/	/	/	/
18. 6.		/	/	/	/	/	/	k
19. 6.		k	k	/	k	k	/	k
20. 6.	k			/	/	k	/	k
21. 6.	k	k		k	k	k	k	k
22. 6.	k	k	k	/	k	k	k	/
23. 6.	k	k	/	/	/	k	/	k
24. 6.		k	k	k		k	k	k
25. 6.		k	k		k	/	k	k
26. 6.			**p**	k	k	**p**	k	k
27. 6.			k	k	k	**p**	k	k
28. 6.			k	k	k	k	**p**	k
29. 6.			/	/	/	/	/	/
30. 6.			k	/	/	/	/	/
1. 7.	k	k	k	k	k	/	k	k
2. 7.	/	k	/	k	k	/	/	k

Tabelle 2 (Fortsetzung).

	Bett 1	Bett 2	Bett 3	Bett 4	Bett 5	Bett 6	Bett 7	Bett 8
	Ludwig Sch., Pr.-N. 36	Heinrich G., Pr.-Nr. 42	Walter S., Pr.-Nr. 40 / Gottfried F., Pr.-Nr. 54	Wilhelm P., Pr.-Nr. 33 / Grete F., Pr.-Nr. 44 / Rosa K., Pr.-Nr. 55	Walter P., Pr.-Nr. 38 / Anna S., Pr.-Nr. 48 / Adolf L., Pr.-Nr. 51	Rudolf W., Pr.-Nr. 39 / Anna P., Pr.-Nr. 49	Erna P., Pr.-Nr. 28 / Ingeborg Sch., Pr.-Nr. 46	Theresia M., Pr.-Nr. 41 / Maria St., Pr.-Nr. 47 / Hilde K., Pr.-Nr. 53	Maria Sch., Pr.-Nr. 20 / Walter S., Pr.-Nr. 40 / Erich W., Pr.-Nr. 50
3. 7.	/	Wilhelm P., Pr.-Nr. 37: k	/	/	/		k		k
4. 7.	/	k			k		k		/
5. 7.	k	k			k		k		/
6. 7.	k	k			k	k	k		/
7. 7.	k	k			k	k	/		/
8. 7.	/	k	k		k	k	/		/
9. 7.	/	/	/		k	/	/		/
10. 7.	k	p	k		k	k	k		/
11. 7.	k	/	k		/	k	k		k
12. 7.	k	k	k		k	k	/		
13. 7.	k	k	k		k	/	/		
14. 7.	k	k	k		k	k	p		
15. 7.	k	/	k		k	/	k		
16. 7.	/	k			k	/	/		
17. 7.	k	k			k	/	/		
18. 7.	p	k			k	/	/	k	
19. 7.	k	k			k	/	k	k	
20. 7.	k	k			k	k	k	k	
21. 7.	/	k			k	/	/	/	
22. 7.	/	/			/	/	/	/	
23. 7.	/	/			/	/	/	/	
24. 7.	/	k			/	/			
25. 7.	k	/			/	/			k
26. 7.	k	k			k	k			k
27. 7.	k	k			k	/			k
28. 7.	k	k			k				k
29. 7.	/	k			k	k			p
30. 7.	/	/			k	k	k		k
31. 7.	p	k			k	k	k		k
1. 8.	k	k			/	k	k		k
2. 8.	/	k			k	p	p		
3. 8.	/	k			k	p	k		
4. 8.	k	k			k	k	k		
5. 8.	/	k			p	k	p		
6. 8.	/	/			p	p	/		k
7. 8.	/	k	/		p	/	/		/
8. 8.	k	k	k		p	/	k		k
9. 8.	k	k	k		k	k	k		k
10. 8.	k		k		k	k	p		k
11. 8.	k				k	/			k
12. 8.	k				p	k			k
13. 8.	/				p	/			k
14. 8.	k	k			/	p	k		/
15. 8.	/	/			/	/	/		k
16. 8.	k	/			/	k	k		/
17. 8.	k	k			k	k			k
18. 8.	k	/	k		p	k			k
19. 8.	k	/	/		k	k			/
20. 8.	/	/	/		/	/			k
21. 8.	k	/	k		p	/	k		/
22. 8.	k	k	k		p	k	k		k

Tabelle 2 (Fortsetzung).

	Bett 1	Bett 2	Bett 3	Bett 4	Bett 5	Bett 6	Bett 7	Bett 8
23. 8.	Ludwig Sch., Pr.-Nr. 36: k	k	Rosa K., Pr.-Nr. 55: k	p	/	Ingeborg Sch., Pr.-Nr. 53: k	Willi M., Pr.-Nr. 57: k	p
24. 8.	k	k	k	k	p	/	k	k
25. 8.	/	k	/	k	k	k	k	k
26. 8.	k		k	p	/	k	/	p
27. 8.	/		/	/	k	/	/	k
28. 8.	/		k	/	/	/	/	p
29. 8.	k	Fritz M., Pr.-Nr. 59: k	/	k	k	k	k	p
30. 8.	/	k		k	/	k	k	/
31. 8.		k		k	/	/	k	k
1. 9.		/	k	k	k	k	k	/
2. 9.		k	k	k	/	k	k	k
3. 9.		/	/	/	/	/	/	k
4. 9.		/	k	k	/	/	/	k
5. 9.			k	/	k	k	/	k
6. 9.			k	k	/	k	k	k
7. 9.		Gertrude B., Pr.-Nr. 63: k	k	k	/	k	k	k
8. 9.		k	k	k	k	k	k	k
9. 9.		k	k	k	k	k	k	k
10. 9.		/	k	/	/	/	/	/
11. 9.		k	k	k	k	k	k	k
12. 9.	k	k	/	k	/	/	/	/
13. 9.	k	k	k		k	/	k	k
14. 9.	k	/	k		/	/	k	k
15. 9.	/	k	k		k	/	k	/
16. 9.	k	k	k		/	/	/	/
17. 9.	/	/	/		/	/	/	/
18. 9.	k	k	k		/	/	/	/
19. 9.		k	k	Karl P., Pr.-Nr. 68: k	k	k	/	k
20. 9.		k	k	/	k	k	k	/
21. 9.		k	k	k	k	k	/	k
22. 9.		k	k	k	k	k	k	k
23. 9.		/	/		p	k	k	k
24. 9.		k	/		k	/	k	k
25. 9.	k	k	k		k	k	k	/
26. 9.	/	k	k		p	k	k	p
27. 9.	/	k	k		k	/	k	k
28. 9.	/	k	k		k	/	/	k
29. 9.	k	k	k	k	k	k	k	k
30. 9.	/	k	k	k	k	/	/	k
1. 10.	k	/	/	/	/		/	/
2. 10.	/	/	k	/	k	k	/	/
3. 10.	k	k	k	k	k	k	k	k
4. 10.	k	/	p	k	p	k	k	/
5. 10.	p	k	k	p	p	k	k	
6. 10.	k	/	k	k	k	k	/	
7. 10.	k	/	k	p	p	k	/	
8. 10.	/	k	/	k	k	/	k	
9. 10.	k	k	p	p	k	k	/	
10. 10.	k	k	k	k	k	k	k	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

	Bett 1	Bett 2	Bett 3	Bett 4	Bett 5	Bett 6	Bett 7	Bett 8
	Grete W., Pr.-Nr. 69	Emil R., Pr.-Nr. 81	Alfred P., Pr.-Nr. 65	Ernestine D., Pr.-Nr. 72	Karl P., Pr.-Nr. 68	♂ K., Pr.-Nr. 75	Margarethe R., Pr.-Nr. 61	
11. 10.	k		p	k	k	p	k	
12. 10.	k		k	/	/	k	k	
13. 10.	k		p	k	p	p	/	
14. 10.	k		/	/	k	p	/	
15. 10.	/		/	/	/	p	/	
16. 10.	k		k	k	k	/	/	
17. 10.	k		/	k	k	p	k	
18. 10.	k		k	k	k	p	k	
19. 10.	k	k	k	/	/	p	/	
20. 10.	k	p			k	p	/	
21. 10.	/	p			k	p	k	
22. 10.	/	k			/	p	/	
23. 10.	k	/			/	/	k	
24. 10.	/	/			k	/	/	
25. 10.	/	k			k	p	k	
26. 10.	k	k			k	p	/	
27. 10.	k	p	k	k	k	p	k	
28. 10.	k		/	k	k	/	k	
29. 10.	/		k	k	k	/		
30. 10.	k		k	k	k	/		
31. 10.	k		k	k	k	p		
1. 11.	/		/	/	/	/		
2. 11.	k	k	k	/	k	/		
3. 11.	k	k	k	k		p		
4. 11.	k	k	k	k		p		
5. 11.	/	/	/			/		
6. 11.	k	k	k			p		
7. 11.	/	k	k	k				
8. 11.	k	k	/	/	k			
9. 11.	k	k	k	k	k			
10. 11.	k	p	k	k	k	k		
11. 11.	k	k	k	k	k	k		
12. 11.	/	/	/	/	/	/		
13. 11.	/		k	k	/	k		
14. 11.	k	p	k	k	p	/		
15. 11.	k	k	k	k	k	k		
16. 11.	k	/	k		k	k		
17. 11.	k	k	k	k	k	k		
18. 11.	k	/	k	k	/	k		
19. 11.		/	/		/	k		
20. 11.		k	/	k	k	k		
21. 11.		k	k	k	p	k		
22. 11.		k	k	k	k	k		
23. 11.		k	k	k	p	/		
24. 11.		p	k		p	k		
25. 11.		p	k		k	k		
26. 11.		k	/		k	k		
27. 11.		k	k		p	k		
28. 11.			k		k	k		
29. 11.			k		k	k		
30. 11.			k		k	k		

	Josefine P., Pr.-Nr. 89	Johann B., Pr.-Nr. 88	Martha Z., Pr.-Nr. 84	Siegfried G., Pr.-Nr. 90	Wilhelmine Z., Pr.-Nr. 98	Monica P., Pr.-Nr. 94		
				Karl Sch., Pr.-Nr. 97				
		Elfriede Sch., Pr.-Nr. 96						

Diese „Mutationen" oder nach *Naegeli* vielleicht besser als „Variationen" zu bezeichnenden Änderungen des ursprünglichen kulturellen Verhaltens können nach jeder Richtung hin kürzere oder längere Zeit bestehen bleiben. Aus diesem Verhalten ergibt sich die Möglichkeit, daß solche für die ätiologische Bedeutung von enteralen Erkrankungen im Kindesalter wichtige Variationen auch im Darminnern vor sich gehen und die Ursache einer endogenen, aber auch ektogenen Infektion sein können.

Bei bakteriologischen Reihenuntersuchungen in einem Zimmer (s. Tabelle 2), in dem neben darmgesunden auch darmkranke Säuglinge lagen, zeigte es sich, daß in den Stühlen mehrerer darmgestörter Kinder zu gleicher Zeit Paracoli nachweisbar wurden, obwohl sie zum Teil früher darmgesund waren und im Stuhl nur gewöhnliche Coli hatten. Fast regelmäßig traten um diese Zeit bei anderen bisher darmgesunden Kindern ebenfalls Paracoli im Stuhl auf, ohne daß diese Kinder gleich eine Darmstörung bekamen. In einem oder dem anderen Fall war zu dieser Zeit bereits eine Gewichtsabnahme festzustellen, nach einiger Zeit trat fast regelmäßig eine Darmstörung hinzu. Nur in ganz vereinzelten Fällen blieben die Kinder trotz positiver Paracolibefunde im Stuhl frei von Störungen (Bacillenträger). Aus allen diesen Beobachtungen ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß Paracolibacillen von darmkranken Kindern, aber auch von Bacillenträgern eine ektogene Infektion bei bisher darmgesunden Kindern setzen können. Eine solche ektogene Infektion mit zu Paracolibacillen abgearteten Darmbakterien könnte als nicht unwesentliche Ursache des Hospitalismus in Frage kommen, der in seinem Wesen auch heute noch nicht restlos geklärt ist.

Zusammenfassung.

1. Bei einer großen Anzahl von enteralen Erkrankungen (leichten bis schweren, insbesondere toxischen Darmstörungen bei Säuglingen und älteren Kindern, Icterus simplex, Pyurien) gelang es, Paracolibacillen im Stuhl vor, während und oft auch kurze Zeit nach den Störungen nachzuweisen; bei den rezidivierenden Darmstörungen bestand ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Paracolibacillen im Stuhl und dem Auftreten der Rezidive. Dadurch, sowie durch den Nachweis von Paracolibacillen im Dünndarmpunktat toxischer Fälle scheint eine ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen für enterale Störungen hervorzugehen.

2. Die Paracolistämme gingen bei fortlaufender Überimpfung der Kulturen innerhalb kürzerer oder längerer Zeit in gewöhnliche Colistämme über, wobei sich zwei verschiedene Formen des Überganges beobachten ließen, ein unmittelbarer und ein allmählicher. Die Erhaltung der Arteigentümlichkeit dauerte bei den Paracolistämmen im allgemeinen um so länger, je schwerer die durch sie hervorgerufenen enteralen Störungen waren. Andererseits konnte bei kultureller Unter-

suchung gewöhnlicher Colistämme der Übergang in Paracolistämme gesehen werden, was uns zur Annahme berechtigt, daß solche Übergänge unter geeigneten Bedingungen auch im Darminnern möglich sind. Solche im Darminnern eintretende Abartungen (Variationen) gewöhnlicher Colistämme könnten bedeutungsvolle ätiologische Faktoren für enterale Störungen bilden. Solche Paracolistämme könnten auch als Vermittler ektogener Infektionen von Bedeutung sein. Für eine solche Annahme spricht nicht nur das Vorkommen gesunder Paracolibacillenträger, sondern auch das Ergebnis epidemiologischer Untersuchungen. Im Darminnern darmkranker Kinder abgeartete Colistämme kommen für bis dahin darmgesunde Kinder als Infektionsquelle in Betracht.

3. Die intracutanen Injektionen keimfreier Filtrate der Paracolikulturen hatten beim Meerschweinchen und Kinde starke Lokalreaktionen zur Folge und zwar im allgemeinen um so stärkere, je schwerer die enterale Störung war, von der der betreffende Stamm herrührte. Gar keine oder doch wesentlich schwächere Reaktionen riefen die Filtrate gewöhnlicher Colistämme hervor, die nach Überimpfung aus Paracolistämmen hervorgegangen waren oder gleichzeitig neben solchen vorkamen.

4. Für eine ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen sprechen auch die Ergebnisse der Agglutinationsversuche, die überdies Beziehungen der Paracoligruppe zur Typhus- und Paratyphusgruppe ergaben.

Literaturverzeichnis.

Adam, A.: Jb. Kinderheilk. **116** (III. F. **66**, H. 1/2), 8 (1927). — 37. Verslg dtsch. Ges. Kinderheilk. Düsseldorf 1926. — Dtsch. med. Wschr. **51**, Nr 18, 739 (1925). — *Adam, A.* u. *C. Froboese:* Mschr. Kinderheilk. **29**, H. 4/5, 562 (1925). — *Bessau, G.* u. *Bossert:* Jb. Kinderheilk. **89**, 213 (1919). — *Brandes, W.:* Jb. Kinderheilk. **141**, H. 2/3, 128 (1933). — *Catel, W.* u. *Pallaske:* Jb. Kinderheilk. **139**, H. 3/4, 165 (1933). — *Csapo, I.* u. *E. Kerpel-Fronius:* Mschr. Kinderheilk. **58**, H. 2, 147 (1933). — *Deak, E.:* Z. Kinderheilk. **55**, H. 2/3, 196 (1933). — *Eppinger, H., Kaunitz* u. *Popper:* Wien. klin. Wschr. **47**, Nr 8, 228 (1934). — *Falkovic, L.* u. *P. Rosen:* Z. Mikrobiol. **7**, H. 1, 77 (deutsche Zusammenfassung, S. 122) (1930). — *Gilbert:* **1895**, 1. Zit. bei *Rach* u. *Reuß*, s. u. — *Goldschmidt, R.:* Jb. Kinderheilk. **133**, 346 (1931). — *Greiff, W.* u. *W. Stein:* Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 103 (1930). — *György, P.:* 41. Tagg. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden 1930. — *Hamilton, B., Kajdi* and *Meeker:* Amer. J. Dis. Childr. **38**, 314 (1929). Ref. Z. Kinderheilk. **23**, 695 (1930). — *Haßmann, K.* u. *E. Deak:* Z. Kinderheilk. **55**, H. 2/3, 248 (1933). — *Klein, A. E.:* Wien. klin. Wschr. **52** (1933). — *Maizels, M.* and *C. McArthur:* Quart. J. Med. **23**, 171 (1930). Ref. Z. Kinderheilk. **24**, 307 (1930). — *Moro, E.:* Jb. Kinderheilk. **84** (1916). — *Naegeli, O.:* Allgemeine Konstitutionslehre in naturwissenschaftlicher und medizinischer Betrachtung, 2. Aufl. 1934, S. 84. — *Platenga, B.:* Jb. Kinderheilk. **109**, 195 (1925). — *Rach, E.* u. *A. Reuß:* Jb. Kinderheilk. **24**, H. 6, 74 (1911). — *Rominger, E.* u. *H. Mayer:* Mschr. Kinderheilk. **29**, 569 (1925). — *Rosenbaum, S.:* Mschr. Kinderheilk. **39**, H. 1/2, 121 (1933). — *Röthler, H.:* Jb. Kinderheilk. **120**, 3, 70, H. 3/4, 162 (1928). — *Roske, G.:* Jb. Kinderheilk. **120**, 3, 70, H. 3/4, 186 (1928). — *Scheer, K.* u. *G. Abraham:* Jb. Kinderheilk. **130**, 45 (1930). — *Weise, K.:* Mschr. Kinderheilk. **31**, 404 (1926).

Universitäts-Kinderklinik in Graz.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Basel. — Vorsteher: Prof. *E. Wieland*.)

Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Apfel- und Bananendiät *.

Von

Dr. **Th. Baumann**, Oberassistent und **H. Forschner-Böke**, eh. Assistentin.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 2. Juli 1934.)

Seit der Wiedereinführung der Rohapfelkost durch *Heisler* 1928[1] und *Moro* 1929[2] in die Therapie der kindlichen Durchfallserkrankungen haben sich die Berichte aus allen Kontinenten über die günstigen Heilerfolge mit dieser Diät sehr gemehrt. Dasselbe gilt von der von *Feer* bereits im Jahre 1928 propagierten Rohbananendiät. Was theoretisch und praktisch strittig blieb, ist somit nicht der therapeutische Effekt, wohl aber der Wirkungsmechanismus dieser Kostformen.

Heisler sieht die Wirkung der Apfeldiät in erster Linie in den Obstsäuren, d. h. in der Apfelsäure, sodann in der grob mechanischen Reinigung des Darmes und in der entzündungshemmenden Wirkung des Gerbstoffgehaltes des Apfels. *Moro* neigt ebenfalls in erster Linie zu einem physikalischen Wirkungsmechanismus indem er in der „die mechanische Reinigung des Darmes vermehrenden schwammigen Füllungsmasse" das therapeutische Hauptmoment sieht, während erst in zweiter Linie eine zwangsläufige Veränderung der Dickdarmflora und ein erregungsdämpfender Einfluß durch den Gerbstoffgehalt erwähnt wird.

Kohlbrügge [3] sieht die spezifische Wirkung in der Hauptsache in der Säuredarreichung, wodurch den Bakterien der Nährboden entzogen wird.

Malyoth [4] hat dann in einer ausführlichen Studie darauf hingewiesen, daß nicht die schwer aufschließbaren Cellulosen, wie das die obigen Autoren vermuteten, sondern die im Apfel reich vorkommenden und sehr stark quellungsfähigen Pektine für die voluminösen, schwammigen Stühle verantwortlich zu machen sind. Diese Pektine besitzen nach *Malyoth* ein großes Adsorptionsvermögen und eine erhebliche Pufferungskapazität. Sie wirken demnach einerseits wie Tierkohle, andererseits wie ein Schutzkolloid, das die Auswirkung der adstringierenden Stoffe in den unteren erkrankten Darmpartien ermöglicht. Ferner sollen die Pektine einen günstigen Nährboden darstellen, die Bakterien stark adsorbieren und wegen der schleimigen Beschaffenheit der Ingesta die adsorbierten Bakterien gleich hinausbefördern. Also auch *Malyoth* sieht *nicht* in *einem* Stoffe und *nicht* in *einer* Eigenschaft des Apfels den günstigen therapeutischen Effekt auf den Magendarmkanal, wohl aber

* Auszugsweise mitgeteilt an der Tagg schweiz. Ges. Pädiatr. Neuenburg, 23. Juni 1934.

im Zusammenklang verschiedenster Wirkungsmechanismen, denen voran die adsorbierenden und puffernden Pektine stehen.

Wir selber kamen in einer Untersuchung [5] über p_H und Pufferungskapazität von Aplonastühlen bei Säuglingen, denen Apfel zugefüttert wurde zum Schlusse, daß der therapeutische Erfolg *nicht* in einer p_H-Senkung und damit einer chemischen Beeinflussung der Bakterien durch Säurebactericide des Darmsaftes gesehen werden kann, fanden wir doch die Pufferungskapazität des Stuhles kaum verändert und somit keine wesentliche Senkung des p_H. Darum schien uns die günstige Wirkung für den Darmkanal einerseits mehr auf physikalisch-mechanischen Vorgängen zu beruhen: Verstärkung des Darmsaftflusses, Beschleunigung der Peristaltik, Erhöhung der Adsorption, als deren Ursache die Kombination von Cellulose bzw. Gährsubstrat und reichlicher Menge freier organischer Säuren und Pektinstoffen angesprochen wurde. Durch diese Prozesse wird sicher jeder Stagnation der Ingesta, einem gravierenden Momente in der Pathogenese der Dyspepsien entgegengewirkt. Es kommt zu einer mehr oder weniger starken Reinigung des Dünndarmes und Ausschwemmung der Bakterien durch vermehrten Saftfluß. Der Darmsaft wird aber weiterhin an die quellungsfähigen Pektine adsorbiert, daher die puddingartige Beschaffenheit der Stühle. In der erwähnten Untersuchung haben wir fernerhin gefunden, daß das Ca-ion vermehrt durch die Darmwand ausgeschieden wird und haben geglaubt annehmen zu dürfen, daß es durch diesen regeren Ca^{00}-Austausch zu einer vermehrten Abdichtung bzw. Entzündungsherabsetzung der Darmschleimhaut und einer eventuell vermehrten Entgiftung der Amine und Phenolderivate durch Salzbildung bei höherer Ca^{00}-Konzentration kommen könnte.

Wir haben nun in weiteren Untersuchungen den ganzen Fragenkomplex des Wirkungsmechanismus der Apfelkost auf breiterer Grundlage weiter zu klären versucht. Die Fragen, die wir uns gestellt hatten sind zusammengefaßt die folgenden:

I. Ist der hohe Säuregrad der Apfelkost der Träger des therapeutischen Prinzipes?

II. Ist das Pektin der therapeutische Hauptfaktor und inwieweit sind andere Stoffe (Gerbsäure, Cellulose, Calcium) an der günstigen therapeutischen Wirkung beteiligt?

III. Welches ist der Einfluß der Obstkuren auf das Stuhlbild i. e. S. auf den Stoffwechsel von Wasser, organischen Säuren und Mineralstoffen.

IV. Klinische Bemerkungen zur Rohobstkost.

I.

Wenn wir bedenken, daß in 1000 g Frischapfel je nach seinem Reifegrade etwa 900—1100 ccm n/10 HCl dem Körper an organischer Säure zugeführt werden, so ist der Gedanke bestrickend, daß durch eine so hohe

Säurezufuhr eine wesentliche Verschiebung des p_H des ganzen Magendarmtractus nach der sauren Seite hin stattfinden könne. Die Möglichkeit einer solchen effektiven Säuerung besteht nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch voll und ganz. Der Apfel zeigt ein p_H von etwa 3, 4. Bei diesem p_H sind die vorhandenen Säuren, d. h. die Apfelsäure als *freie* organische Säure vorhanden. Ziehen wir nun weiterhin in Betracht, daß es unter der Apfelkost zu einer ganz gewaltigen Beschleunigung der Magenentleerung, der ganzen Dünndarmpassage und der Passage der Colon ascendens und Transversum, eventuell sogar des Colon descendens kommen kann (auf die röntgenologischen Untersuchungen wird weiter unten noch genau eingegangen), so ist die Möglichkeit einer Säuerung des Darmkanals vollkommen gegeben. Es ist bei dieser äußerst raschen Passage besonders in den oberen Darmabschnitten kaum anzunehmen, daß im Dünndarm diese große Säuremenge (100—250 und mehr Kubikzentimeter n/10 H Cl pro Mahlzeit) *völlig* neutralisiert wird, d. h. ein p_H zwischen 5 im Duodenum und 7,4 im Jejunum erreicht wird. Diese Annahme steht nun allerdings im Widerspruche mit den Befunden von *Eliasberg* und *Schiff* [6], *Schiff* und *Gottstein* [7], die ganz im Gegenteile fanden, daß bei Verabreichung einer Sauermilch der Duodenalinhalt ein alkalischeres p_H zeigt, wie bei nicht saurer Nahrung. Dieses Verhalten bei Sauermilchnahrung läßt sich aus einer verminderten HCl-Magensekretion erklären, auf welche Sekretionsersparnis schon ein Teil des therapeutischen Effektes dieser Milchen zurückzuführen ist. Primär hat man für die saure Apfelkost ähnliche Verhältnisse anzunehmen, einen Ausgleich des primär niedrigen p_H des Apfels durch Salzsäureeinsparung und Alkalisierung im Duodenum. Dieses Prozedere wird aber in seiner parallelen Auswirkung bei Apfelkost durch die Beschleunigung der Magendarmpassage bei dieser Diät verunmöglicht.

Wir können bei der Apfelkost in bestimmten Fällen die Möglichkeit einer gewissen Säuerung des Darminhaltes nicht von der Hand weisen: Überall da, wo wir das Stuhl-p_H gegenüber der Vorperiode erniedrigt finden. Diese Erniedrigung des p_H im Stuhle ist natürlich kein strikter Beweis für eine ebenfalls stattgehabte Erniedrigung des p_H in den oberen Darmabschnitten, da es durch sekundär einsetzende Gährung, eventuell Fäulnisprozesse im Dickdarme zu einer sekundären Wiederansäuerung kommen kann.

Wir haben bei p_H-Bestimmungen der Apfelstühle ganz allgemein beobachtet, daß da, wo eine sehr starke Beschleunigung der Darmpassage stattfindet, die Stühle geformt-puddingartig, aber mehrmals täglich entleert werden, das p_H gegenüber der Vorperiode mit gewöhnlicher Milchkost sinkt (Tabelle 1). In den 3 angeführten Fällen hat es der Passagezeit nach ganz unmöglich zu einer sekundären Säuerung im Dickdarme kommen können. Und es ist darum unter diesen Verhältnissen eine Säuerung der oberen Darmabschnitte durch die Apfelkost nicht von

der Hand zu weisen und damit auch nicht ihr allfälliger therapeutischer Effekt.

Tabelle 1.

	Stuhlmenge g	pH		Stuhlmenge g	pH		Stuhlmenge g	pH
V.P.[1]	63,3	6,55	V.P.	80	6,8	V.P.	60	7,1
A.P.[2]	236,6	5,43	A.P.	300	5,3	A.P.	280	5,5

In einer 2. Reihe von Beobachtungen, in welchen die Stuhlvermehrung höchstens auf das Doppelte der Vorperiode eintrat, die Stuhlentleerung also wesentlich weniger häufig, wie in den erst erwähnten Fällen eintrat, ist die p_H-Verschiebung durch eine im Colon einsetzende sekundäre Wiederansäuerung nicht auszuschließen (Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Stuhlmenge g	pH		Stuhlmenge g	pH		Stuhlmenge g	pH
V.P.	41	7,4	V.P.	84	7,03	V.P.	40	7,6
A.P.	45	5,5	A.P.	194	5,43	A.P.	60	5,5

In einer weiteren Gruppe von Stühlen (Tabelle 3) war die Apfelstuhlmenge entweder nur leicht vermehrt oder gar nicht vermehrt, die Passage des Colon somit nicht beschleunigt. Diese Gruppe zeigt nun ein Gleichbleiben des p_H oder sogar ein alkalischer werden, was bedingt wird durch Resorption der sauren Produkte oder durch vermehrte Überschüttung der sauren Ingesta mit alkalischem Dickdarmsaft. Wir möchten hauptsächlich den letzteren Vorgang annehmen, ist doch der prozentuale Anteil der organischen Säuren in Stühlen mit hohem p_H nicht geringer, wie in solchen mit niedrigen p_H. Die organischen Säuren liegen hierin somit nicht mehr frei, wohl aber vermehrt als Salze vor.

Tabelle 3.

	Stuhlmenge g	pH		Stuhlmenge g	pH
V.P.	60	7,4	V.P.	40	7,2
A.P.	80	7,2	A.P.	45	7,4

Nach diesem Verhalten (Tabelle 1, 2 und 3) können wir die Möglichkeit einer sogar wesentlichen therapeutischen Wirkung der Apfeldiät durch Verschiebung des p_H des Magendarmtractus und somit einer Bactericidie nicht in Abrede stellen. Wir haben darum gesucht diese

[1] V. P.: Vorperiode. — [2] A. P. Apfelperiode.

Frage des eventuellen Einflusses der Säuerung noch präziser zu fassen und haben uns zur Untersuchung der Verhältnisse bei Bananenkost gewendet.

In der *Banane* haben wir eine Rohobstkost mit einem Ausgangs-p_H von etwa p_H 6—6,2, also einem p_H das dem der Halbmilch von etwa 6,6 schon sehr nahe kommt. Bei p_H 6 kommt kaum mehr freie organische Säure vor (eine geringe Möglichkeit besteht noch durch die Kolloidstruktur des Zellverbandes). Die Bestimmung der organischen Säuren bzw. ihrer Salze ergab für 1000 g Bananen etwa 2000—2400 ccm n/10 HCl, eine überraschend große Quantität!

Wir geben an der Klinik schon seit 1929 bei akuten Durchfallserkrankungen besonders jenseits des Säuglingsalters gerne Bananentage und haben den gleichen Eindruck wie *Fanconi* [8], daß die Bananen im allgemeinen besser ertragen werden, wie Rohapfel und daß gerade bei kleineren Kindern ihre Heilwirkung eine sehr prompte ist. Die Stuhlbeschaffenheit ist genau so, wie bei der Apfelkost: sehr voluminös-puddingartig, nur nicht sauer riechend.

Stellen wir nun Apfel und Banane einander gegenüber, so ist in bezug auf ihren Säuregrad und ihre Säure, bzw. Salzzusammensetzung das gleiche zu sagen, wie von einer sekundär alkalisierten Buttermilch wie sie z. B. von *Moll* [9] sehr gerühmt wird. Es scheint bei den sauren Heilnahrungen nicht auf die Säuerung des Darmkanales mit einer bestimmten Säure (Milchsäure, Citronensäure, Salzsäure, Apfelsäure) anzukommen, sondern die Wirkung dieser Nahrungen scheint mehr durch andere noch unbekannte Momente wirksam zu sein.

Das p_H der Bananenstühle liegt in 16 untersuchten Proben immer sehr hoch d. h. über 7,5—8,25. Die Beschleunigung der Passage in den oberen Darmabschnitten ist dabei die gleich große, wie bei Apfelkost; die Passage im Colon ist verschieden, je nach Quantität des entleerten Stuhles, das p_H aber mehr oder weniger unabhängig vom Colonaufenthalt, wie wir das anderen Ortes schon gezeigt haben [10]. Aus diesen geschilderten Verhältnissen ist mit anderen Worten zu schließen, daß auf jeden Fall bei der Bananendiät *keine* Säuerung in irgend einem Teile des Magendarmkanales vorliegen kann und daß damit das *Heilprinzip* der Bananen *in anderen* Faktoren als in der Säuerung gesucht werden muß.

Schon dieser Vergleich zwischen Bananen- und Apfeldiät läßt den vermutlichen Schluß zu, daß auch in der letzteren Kost wohl kaum der Säurefaktor das ausschlaggebende Moment darstellen kann, auf welchen Umstand ja auch die guten Erfolge *Moros* mit der Karottensuppe hinweisen, die ungefähr das gleiche p_H, wie Bananen hat und somit auch praktisch frei von *freier* Säure ist.

Um den direkten Beweis dieser eben auseinandergesetzten Verhältnisse zu erlangen, haben wir bei 2 Kindern Aplonabrei verfüttert, den wir durch Na-Bicarbonicum auf ein p_H von etwa 6,0 brachten, mit

anderen Worten wir glichen den Apfelbrei in seinem Säuregrade dem Bananenbrei an. Der Erfolg war derselbe, wie mit reinem Apfel: Die Stühle wurden gut und zeigten die übliche Beschaffenheit. Obschon in beiden Fällen die Stuhlmenge (Tabelle 4) stark vermehrt war und wir somit saure Stühle erwarteten, traten keine solchen auf, sondern wie bei der Bananenkost entweder solche von gleichem p_H wie an den Vortagen oder solche von alkalischerem p_H.

Tabelle 4.

	Stuhlmenge g	p_H		Stuhlmenge g	p_H
V.P.	60	7,1	V.P.	80	6,8
N.P.	220	7,3	N.P.	210	7,8

Diese Ergebnisse decken sich völlig mit den Untersuchungen *Malyoths*[24], der ebenfalls bei alkalisiertem Apfelbrei eine Besserung der Dyspepsie feststellte und somit auch zur Ablehnung des Säuregrades als therapeutisches Hauptmoment kommt.

Durch dieses Vorgehen und durch die sehr guten Heilerfolge bei der nicht sauren Bananendiät ist somit wohl gezeigt, daß das *Hauptmoment* bei der Apfeldiät wohl *nicht in ihrem Säuregrad* und Säuregehalt zu suchen ist.

II.

Um dem von *Malyoth* in den Vordergrund gerückten Pektinprinzip näher zu kommen, haben wir auf Veranlassung von Herrn Prof. *K. Spiro* den Säuglingen mehr oder weniger reine Pektinpräparate verfüttert. Wir hatten das in dem Präparate Pomosan... zur Verfügung, das neben etwas Apfelsäure Pektine enthält, die aus Apfeltrester gewonnen sind.

Dieses Präparat wurde 3 Kleinkindern verabreicht mit dem Erfolge, daß die Stühle in den 2 ersten Tagen eine ähnliche puddingartige Beschaffenheit, wie bei Apfelstühlen annahmen, am 3. Tage verweigerten die Kleinkinder das Produkt meistens, auch war die Stuhlbeschaffenheit nicht mehr so homogen, eher leicht gehackt, aber weiter voluminös. Das p_H dieser Stühle war bei allen 3 Kindern trotz starker Stuhlmengenvermehrung gleich oder höher, wie an den Vortagen (Tabelle 5). Dieses Verhalten ist wohl damit zu erklären, daß das Pomosan wohl ein Ausgangs-p_H von 3,88 hat, daß aber die Menge der freien und eventuell gebundenen organischen Säuren sehr gering ist. 30 g Pomosan — die Dose, die verabfolgt wurde — hat 100 ccm n/10 HCl.

Tabelle 5.

	Stuhlmenge g	p_H		Stuhlmenge g	p_H
V.P.	60	7,4	V.P.	55	7,1
P.P.	180	7,5	P.P.	160	7,6

Die Besserung der Stühle und die spezifische Beschaffenheit zeigten sich wie eigentlich erwartet, auch bei Verabreichung des reinen Pektinproduktes. Diese ausgezeichnete Wirkung der reinen Pektine wird auch von *Malyoth*[24] beschrieben und ebenfalls als Beweis mehr für die Wichtigkeit des Pektinprinzipes gedeutet. Die Einnahme war bei den Kindern mit einigem Unwillen verbunden, was wohl auf den etwas unangenehmen Geschmack und das Schleimige des Produktes zurückzuführen ist. Damit dürfte wohl die Verweigerung der Einnahme am 3. Tage zusammenhängen.

Wird Pomosan gekocht, so verliert es seine Quellfähigkeit, genau so, wie der gekochte Apfel seine Quellfähigkeit im Darme verliert. Aber gekochtes Obst verliert nicht nur diese Quellfähigkeit, es verliert damit auch das in ihm enthaltene Heilprinzip bei Durchfällen. Und dies ist ein Fingerzeig mehr, wie im Vordergrunde der Rohobstdiät die Pektine stehen.

Die große Quellfähigkeit der Pektine zeigt sich ja besonders gut in den Stühlen: 30 g Pomosan quellen aproximativ auf etwa 150 ccm Stuhl an, dabei muß ein großer Teil der eingenommenen 30 g Pomosan im Magendarmkanal noch abgebaut worden sein. Parallel mit der großen Quellfähigkeit der Pektine, bzw. der Adsorption von Wasser geht die Adsorption von Partikeln, die in der umgebenden Flüssigkeit gelöst oder suspendiert sind; auf die Verhältnisse im Stuhle bezogen; von Bakterien und eventuellen schädlichen Stoffwechselprodukten.

Sven Oden und *Mehlitz* zeigten, daß das vorhandene Ca-Pektinat bei Säuerung Ca^{00} abgibt, daß andererseits dieser Vorgang bei Alkalisierung wiederum reversibel ist. Wir haben demnach auch in diesen kolloiddispersen Systemen eine Phasenpufferung vorliegen wie sie uns für die nicht kolloidalen zweiphasischen Salz-Säure-Gemische bekannt ist.

Malyoth hat nach diesen Untersuchungen gefolgert, daß der Pektine eine große Pufferungsfähigkeit zukommt und sich dadurch einen zweiten wichtigen Weg zur Entfernung giftiger Stoffwechselprodukte vorgestellt.

Dieser Auffassung ist entgegenzuhalten, daß die *absolute* Pufferungsfähigkeit der Pektine gegenüber starken Säuren und Laugen eine geringe ist. Dieses Verhalten zeigt die Pufferungskurve mit ihrem äußerst flachen Kurvenverlaufe, als Ausdruck der sehr geringen Pufferung der reinen Pektine. Hieraus ist weiterhin zu schließen, daß in einem Gemische von Pektinen mit phosphorsauren Salzen, wie das in den Ingesta der Fall ist, die Größe der Pufferung durch die Pektine von völlig untergeordneter Bedeutung ist gegenüber der Größe der Pufferung durch die phosphorsauren Salze. Wir können somit schließen, daß der Pufferungskapazität der Pektine in den Stühlen nur eine geringe Bedeutung zukommt.

Von *Moro, Malyoth* und anderen Autoren wird der Apfeldiät eine die Darmperistaltik dämpfende Wirkung zugeschrieben. Genaue rönt-

genologische Kontrollen sind meines Wissens bis jetzt bei der Rohobstdiät noch nicht angestellt worden. Es liegen wohl Untersuchungen vor von *Langer*[12] über die Magenverweildauer bei Zulage verschiedener gekochter Gemüsearten. *Langer* fand teils eine Verlängerung der Magenverweildauer bei Spinat, Salaten, Grünkohl d. h. relativ kohlehydratarmen Gemüsen, eine Verkürzung der Magenverweildauer bei Spargel einem kohlehydratreichen Gemüse und keine Beeinflussung der Verweildauer bei Erbsen, Schnittbohnen, Kohlrabi. Ferner zeigte das Konservengemüse eine kürzere Verweildauer, wie das Frischgemüse. Eine einheitliche Erklärung für diese Verhältnisse konnte nicht aufgezeigt werden, doch scheint auch die Zubereitung der Gemüse mitbestimmend zu wirken, in dem Sinne, daß je feiner die Aufarbeitung um so kleiner die Verweildauer ist.

Liegt ein *akuter* schwerer Brechdurchfall vor, so wird auch die Rohapfeldiät kaum die Peristaltik noch zu steigern vermögen, ganz im Gegenteile mit Verabfolgung der Heilnahrung wird es parallel der Besserung des Brechdurchfalles zu einer gewissen, wenn auch nicht sehr hochgradigen Dämpfung der Peristaltik kommen.

Wird aber die Rohobstdiät Kindern verabfolgt, die an nicht so schweren Durchfallserkrankungen leiden, wie Dyspepsien mit 4—5 täglichen nur gehackten, aber nicht spritzenden Stühlen oder bei Enterocolitiden leichteren Grades älterer Kinder, so haben wir bei diesen Prozessen extrem starken Peristaltikbeschleunigungen, bzw. Verkürzung der Verweildauer in den verschiedenen Magendarmabschnitten.

Wir haben nun an mehreren Säuglingen und Kleinkindern, die an leichteren teils alimentären, teils sekundären Dyspepsien litten die Beeinflussung der Passagezeiten röntgenologisch zu klären versucht. Das Vorgehen war das folgende: Die Kinder bekamen einen Schoppen ihrer Milchnahrung unter der zu Hause die Dyspepsie aufgetreten war mit 7 g Citobarium als Kontrastmittel und dann in 2tägigen Abständen entweder eine Aufschwemmung von 5—10% Aplona in der gleichen Menge Wassers, wie der Quantität des Milchschoppens entsprach oder eine gleiche Menge von feingeschabtem Apfel oder schaumig geschlagener Bananen. Jeweils dazu 7 g Citobarium. Dann wurden Röntgenaufnahmen sofort nach Einnahme und 1, 2, 3, 4, 5 und 24 Stunden nach der Einnahme der Kontrastmahlzeit gemacht. Über diese Verhältnisse orientiert Abb. 1.

Aus der Abb. 1 ergibt sich mit aller Klarheit, daß durch Rohobstdiät eine *ganz wesentliche Beschleunigung* der Passagezeiten sowohl im Magen, wie auch im Dünndarm und in den oberen Teilen des Colon bis in den ersten Drittel des Colon descendens stattfindet. Wir haben hier Passagezeiten von einer Kürze, wie sie für schwere Dyspepsien in der Literatur bekannt sind.

Was sind nun die Ursachen dieser Abkürzung der Verweildauer? In erster Linie wäre wiederum an die *Säure* zu denken, da ja ganz allgemein niederere Fettsäuren als Peristaltik erregend angesehen werden. Doch dieser Faktor dürfte wiederum von untergeordneter Bedeutung sein, sind doch die Säureverhältnisse in der Apfel- und Bananenkost, wie schon auseinandergesetzt ganz verschiedene. Ferner zeigt nun interessanterweise auch das Pomosankind die gleiche Beschleunigung und gerade hier wird nur eine minimale Säuremenge verabfolgt. Der *Cellulosegehalt* der Nahrung der ganz allgemein als Peristaltik erregend angenommen wird, dürfte ebenfalls nicht der ausschlaggebende sein.

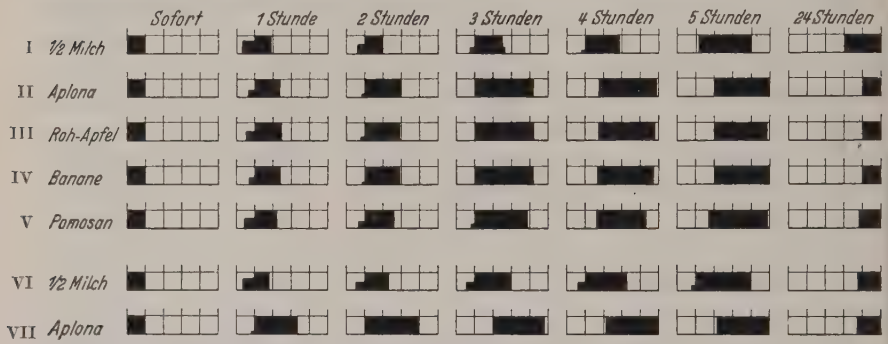


Abb. 1. I.—V. Mittlere Passagezeiten aus 6 Untersuchungen bei Verfütterung einer Halbmilch-, Aplona-, Apfel-, Banane- und reine Pektin-Mahlzeit. 1. Quadrat = Magen. 2. Quadrat = Dünndarm. 3. Quadrat = Colon ascendens. 4. Quadrat = Colon transversum. 5. Quadrat = Colon descendens.
VI. und VII. Fall mit extremer Passagebeschleunigung.

Einmal schon weil der Cellulosegehalt von Apfel und Banane ein ganz verschiedener ist und dann auch weil die Rohapfel- und die Aplonadiät das gleiche Verhalten aufweisen. Und gerade im Rohapfel ist die Cellulose in wesentlich gröberen und größeren Partikeln vorhanden, wie in dem äußerst fein aufgeschlossenen Aplonapulver und gerade von diesem letzteren und auch von der sehr fein dispersen geschwungenen Banane haben wir den Eindruck als würde die Passage eher etwas mehr beschleunigt, wie vom gewöhnlich, grobdispersen Rohapfel! Äußerst instruktiv ist der Extremfall bei Aplonakost, wo wir bereits nach einer Stunde nur noch einen kleinen Magenrest haben, den Dünndarm, das ganze Colon ascendens und den ersten Drittel des Transversum gefüllt finden, nach 3 Stunden aber bereits eine völlige Entleerung des Dünndarmes und eine Füllung des ganzen Colon bis ins Sigmoideum vorfinden!

Wenn wir die Röntgenbilder betrachten, so fällt auf, daß bei der Rohobstdiät besonders der Dünndarm und die oberen Colonteile sehr prall gefüllt sind und daß die Haustrien sehr tief eingebuchtet sind. Das gleiche Verhalten finden wir auch bei dem mit Pomosan bzw. Pektin allein, also bei dem *ohne* Cellulose gefütterten Kinde.

Wir kommen demnach zum Schlusse, daß eine *Abkürzung* der Verweildauer in den verschiedenen oberen Darmabschnitten besteht und daß diese Passagebeschleunigung hauptsächlich durch die schwammig-puddingartige Quellung der Pektine zustande kommt, d. h. daß die Motorik durch die vermehrte pralle Spannung der Darmwand erregt wird.

In den unteren Teilen des Colon descendens, Sigmoid und Ampulla recti scheinen die Verhältnisse nicht so einheitlich gestaltet zu sein, wie in den eben geschilderten oberen Darmabschnitten. Bei gewissen Kindern ist hier die Passage ebenfalls beschleunigt, bei anderen eher normal bis sogar verlängert. Und das deckt sich auch mit rein klinischen Beobachtungen am Krankenbette, wo wir im allgemeinen bei stark vermehrten Stuhlmengen eine öftere und raschere Entleerung haben, bei geringeren Stuhlmengen aber weniger zahlreiche Stühle. Die Stuhlentleerung wird hier parallel dem mechanischen Reize gehen, d. h. parallel der Darmfüllung und die Quantität der Füllungsmasse ist abhängig von der Größe der Resorption von Wasser und der Größe der Pektinverdauung in diesen unteren Darmabschnitten.

Dieses Verhalten in den unteren Colonabschnitten zeigt auch, daß man aus der Gesamtpassagezeit nicht ohne weiteres gleichwertende Rückschlüsse auf die Passagezeiten in den einzelnen, besonders oberen Darmabschnitten ziehen darf. Es liegen hier die oben gezeigten Diskrepanzen vor, die vielleicht auch verschiedene Autoren veranlaßt haben eine Peristaltikdämpfung der Rohobstdiät zu postulieren.

Über die Wirkung des *Gerbstoffgehaltes* der Rohobstdiät haben wir keine Untersuchungen angestellt. Sicher können die mitverabfolgten Gerbstoffe ein unterstützendes Moment dieser Therapie bilden, so gut wie dies von der mit verabfolgten Säure und Cellulose der Fall sein wird. Aber eine irgendwie ausschlaggebende Funktion kann ihnen nicht zugesprochen werden, was ja auch die Behandlung von Durchfällen mit Gerbstoffpräparaten zeigen, die an Schutzkolloide gebunden sind.

III.

Aus all den bis jetzt erwähnten Untersuchungsergebnissen muß wohl geschlossen werden, daß die *physikalische* Eigenschaft der Pektine, d. h. ihre Quellfähigkeit als das völlig im Vordergrund stehende Heilprinzip der Rohobstkost zu betrachten ist.

Wir haben uns nun weiterhin bemüht durch eine feinere physikalisch-chemische Analyse des Stuhles und des gesamten Mineralstoffwechsels eventuell noch anderweitige, den Gesamtstoffwechsel günstig beeinflussende Faktoren zu eruieren.

1. Das Stuhlbild i. e.

Die Stuhlreaktion. Bei 10 untersuchten Apfelstühlen lag die Reaktion zwischen 5,3 und 7,95 als Extremwerte, wobei die Werte überwiegend zwischen 5,4 und 6,5 lagen, während die 10 Bananenstühle immer

zwischen den Grenzwerten 7,5 und 8,25 lagen und somit eine größere Reaktionskonstanz zeigten. Die Bananenstühle gehören somit zu den alkalischsten Stühlen, die wir bei den verschiedensten Ernährungsarten gefunden haben, während die Apfelstühle in ihren mittleren Lagen Werte wie bei irgendeiner beliebigen Kost aufweisen, gegen ihre untere Grenze hin aber zu den sauren Frauenmilchstühlen neigen [10].

Der Wassergehalt beider Stühle ist ebenfalls deutlich verschieden. Derjenige von 20 Apfelstühlen schwankt zwischen 79 und 92%, die größte Zahl liegt zwischen 85 und 92%. Das sind Wassergehalt-Prozentzahlen, die wir sonst nur bei durchfälligen Stühlen fanden, während gerade der Stuhl mit 92% Wasser gut puddingartig und sogar leicht geformt war. Es zeigt dieser hohe Wassergehalt bei guter Formung der Stühle gerade die ganz eminente Quellfähigkeit dieser Pektine. Die 10 Bananenstühle liegen mit ihrem prozentualen Wassergehalt deutlich tiefer zwischen 79 und 84%. Dies dürfte wohl mit der ganz allgemein etwas längeren Verweildauer dieser Stühle im Colon descendens zusammenhängen und damit der vermehrten Resorption von Wasser.

Der Pektingehalt scheint entsprechend dem geringeren Wassergehalte auch bei den Bananenstühlen etwas geringer als bei den Apfelstühlen zu sein, was sich auch darin äußert, daß der Apfelstuhl wirklich puddingartig ist, während der Bananenstuhl nicht restlos dieses treffende Vergleichsbild zuläßt. Es scheint sich der in der Regel längere Dickdarmaufenthalt in einem vermehrten Abbau der Pektine auszuwirken.

Der prozentuale Anteil an Kationen und Anionen. Im allgemeinen gilt, daß unter gleichen endogenen Verhältnissen der Stuhlgehalt an Ionen um so größer ist, je größer ihre exogene Einfuhr ist, was sich ja am eklatantesten bei Frauenmilch und Kuhmilchernährung zeigt. Wir finden im Apfelstuhl in der Regel eine etwas geringere Ionenkonzentration wie im Bananenstuhle. Dies dürfte teilweise bedingt sein durch den verschiedenen Gehalt an diesen Ionen in den beiden Nahrungen, aber auch durch andere Passageverhältnisse usw. Bei Vorliegen solcher ganz allgemein geringen Konzentrationen in der Nahrung ist im Stuhl eine strenge Trennung in exogener und endogener Anteil bei der Unübersichtlichkeit der Darmverhältnisse unmöglich (Tabelle 13).

Tabelle 6.

	ccm $n_{/10}$ NaOH Alkaliüberschuß
1. A	− 0,52
2. A	± 0
3. A	+ 0,65
4. A	+ 1,0
5. Ba	+ 0,85
6. Ba	+ 1,82
7. Ba	+ 2,0

Der absolute mineralische Alkaliüberschuß. Auch hier zeigt sich wieder eine auffallende Parallelität zu den Befunden im Rohapfel und in der Banane, indem auch hier der Alkaliüberschuß d. h. der in n/10 NaOH ausgedrückte Überschuß an anorganischen Kationen über die anorganischen Anionen in den Bananenstühlen ein deutlich größerer ist, wie in den Apfelstühlen (Tabelle 6).

Die Stühle 1 A und 2 A haben einen Überschuß an Anionen. Es müssen demnach *organische* Stoffe als Kationen kompensierend eingetreten sein. Stuhl 1 A und 2 A entsprechen den Stühlen 3 A und 4 A der Tabelle 7 mit ihrem auffallend niedrigen p_H und der großen Menge aus freien flüchtigen niederen Fettsäuren.

Der Gehalt an organischen Säuren. Der Einfluß der *freien flüchtigen Fettsäuren* auf das p_H des Stuhles konnte durch 2 Stunden langes Kochen auf dem Wasserbade gezeigt werden, indem das p_H vor und nach dem Kochen bestimmt wurde.

Da die Bananenstühle ein relativ hohes p_H zwischen 7,5 und 8,25 aufweisen, so ist primär anzunehmen, daß in ihnen keine freien flüchtigen Fettsäuren mehr enthalten sind.

Andererseits zeigen die Apfelstühle, daß je niedriger ihr p_H (unter 5,5) um so größer der Anteil der freien flüchtigen Fettsäuren an ihrer Reaktion ist (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Art der Nahrung	pH vor Kochen	pH nach Kochen	Art der Nahrung	pH vor Kochen	pH nach Kochen
1 A	5,43	5,65	5 Ba	7,5	7,5
2 A	7,9	7,9	6 Ba	7,8	7,8
3 A	5,2	7,2	7 Ba	8,1	8,1
4 A	5,3	7,4	8 Ba	8,25	8,25

Nach Lage der Dissoziationskonstanten können bei dem p_H der Stühle 3 A und 4 A schon relativ große Mengen freier Essigsäure, Butter- und Capronsäure vorliegen. Gerade die Stühle 3 A und 4 A zeigten nun auch durch das Kochen eine gewaltige Verschiebung, wie wir sie sonst nirgends gefunden haben; auch war ihr Geruch ein unangenehm stechender, was auf die Anwesenheit dieser erwähnten Säuren schließen läßt. Durch das Kochen der Stühle wird bestimmt die Ameisensäure und die Essigsäure entfernt, während die Säuren mit *höherer Kohlenstoffzahl bis* C_6—C_7 schwerer flüchtig sind und durch Kochen allein nicht vertrieben werden. Es wurde darum um den Einfluß dieser Säuren und der höheren Fettsäuren auf den Stuhl zu untersuchen der getrocknete Stuhl im Destillationsapparat mit Äther extrahiert.

Auch hier zeigten die Apfelstühle relativ große Verschiebungen, während die Bananenstühle nur minimale Änderungen durch Wegfall der höheren Fettsäuren aufwiesen (Tabelle 8).

Tabelle 8.

	pH nativ Stuhl	pH gekochter Stuhl	pH Äther extrahierter Stuhl		pH nativ Stuhl	pH gekochter Stuhl	pH Äther extrahierter Stuhl
1 A	5,2	7,2	8,2	4 A	7,9	7,9	8,4
2 A	5,3	7,4	8,1	5 Ba	7,5	7,5	7,9
3 A	5,43	5,6	6,6	6 Ba	8,2	8,2	8,3

Auch hier besteht die Parallelität zwischen niedrigem p_H und hohem Gehalt an unflüchtigen Fettsäuren. Der relativ hohe Gehalt an organischen Säuren bei dem nur minimalen Fettgehalt und dem mehr weniger großen Prozent an freien flüchtigen Fettsäuren im Apfelstuhl läßt wohl den Schluß zu, daß in diesen Stühlen die Säuerung zu einem großen Teile durch die Apfelsäure bedingt wird.

Bei dem hohen p_H der Bananenstühle können höchstens noch Spuren freier *nicht* flüchtiger Fettsäuren vorhanden sein, der größte Teil liegt als Salz vor, was einerseits aus der Unveränderlichkeit des p_H bei Ätherextraktion hervorgeht und andererseits aus der relativ großen Menge von organischen Säuren (O. S. in cm^3 n/10 HCl) die sich durch die *Palmer-van Slyke*sche Bestimmung ergeben.

Die Konzentration an organischen Säuren nach *Palmer-van Slyke* ist in den Apfel-, wie in den Bananenstühlen ungefähr gleich groß (Tabelle 9). Der einzige Unterschied besteht eben darin, daß sie im ersteren zum großen Teile als freie flüchtige und unflüchtige Fettsäuren vorliegen, während sie im letzteren nach Lage des p_H zum allergrößten Teile und meist als Salze vorkommen, eine weitere Parallelität, die sich zu den beiden Nahrungen ergibt!

Tabelle 9.

Nahrung	O. S. pro 1 g Stuhl
1 A	2,72
2 A	2,88
3 A	3,1
4 A	4,32
5 Ba	1,1
6 Ba	3,2
7 Ba	4,2
8 Ba	4,2

Der Gehalt an Gärsubstraten. Lassen wir Frauen- oder Kuhmilchstühle 24 Stunden im Brutschranke stehen, so erfolgt eine maximale Verschiebung um 0,5 p_H-Einheiten und der Gehalt an organischen Säuren nimmt nur ganz unwesentlich zu. Die geringe p_H-Verschiebung ist bedingt durch die relativ große Konzentration von Puffersubstanzen un diesen Stühlen, die geringe Zunahme an organischen Säuren durch einen Mangel an noch gärungsfähigen Substanzen.

Im Gegensatze dazu zeigen Apfel und Bananenstühle ein ganz anderes Verhalten; ein beträchtliches Sinken des p_H aus Mangel an Puffersubstanzen und ein starkes Ansteigen an organischer Säure durch Anwesenheit von Gärsubstraten, die weiter zerlegt werden, zu stark säuernden Verbindungen, d. h. in niedere Fettsäuren. Als Gärsubstrate sind wohl die Pektine, Hemicellulosen und Cellulosen anzusehen (Tabelle 10).

Tabelle 10.

	Ausgangs p_H	O. S.	p_H nach 24 Stunden	O. S.	p_H nach 48 Stunden	O. S.	p_H nach 72 Stunden	O. S.
A	5,5	4,2	4,7	5,5	4,7	5,6		
Ba	8,0	2,64	5,4	4,4	4,8	5,3	4,7	5,3

Die Pufferung der Apfel- und Bananenstühle.

Zum Verständnis der folgenden Bilder von Pufferungskurven (Druck aus ökonomischen Gründen nicht reproduziert) seien hier kurz einige Bemerkungen vorangestellt.

Unter Pufferung verstehen wir den Widerstand, den eine Lösung der Veränderung ihrer H-Ionenkonzentration entgegensetzt. Wird die elektrometrische Titration in der Weise dargestellt, daß die p_H-Werte auf die Abszissenachse, die Säure und Laugenkonzentrationen auf die Ordinatenachse aufgetragen werden, so ist als Pufferung die trigonometrische Tangente des Neigungswinkels der Kurventangente gegen die Abszissenachse in einem beliebigen Punkte der Kurve zu bezeichnen *(Leuthardt)*. In der graphischen Darstellung entspricht die Pufferung der Steilheit der Kurve, d. h. dem Kurvenwinkel gegenüber der Abszissenachse.

Die Pufferungskapazität ist gleich der Konzentration der vorhandenen Puffer.

Im Stuhle haben wir nicht nur verschiedene Pufferungssysteme, sondern auch verschiedene Pufferungsmechanismen, da der Stuhl aus einer gelösten Phase (Phosphate, Carbonate, organische Säuren und ihren Salzen, Eiweiße) und einer ungelösten Phase (Bodenkörper: Mit den gleichen Substanzen, wie in der gelösten Phase) besteht *(Klinke* und *Leuthardt)* (Tabelle 13).

Diese beiden Phasenpufferungen werden erhalten indem man eine Aufschwemmung des Stuhles oder Organes herstellt — zuerst die Nativschwemmung mit n-HCl und n-NaOH titriert, dann durch Zentrifugieren den Bodenkörper trennt und entfernt und in der überstehenden Lösung, der Zentrifugate wiederum die Titration vornimmt.

In unseren Kurvenbildern bedeutet die ausgezogene Kurve die Pufferung der Nativaufschwemmung, die gestrichelte Kurve die Pufferung des Zentrifugates. Es muß nach dem Gesagten der Neigungswinkel der Kurven gegenüber der Abszissenachse um so größer sein, je größer die Pufferung, d. h. die Konzentration der vorhandenen Puffer ist. Ferner muß die Differenz in der Steilheit beider Kurven um so größer sein, je größer der Anteil des Bodenkörpers an der Gesamtpufferung ist und umgekehrt, die Differenz in der Steilheit des Kurvenpaares ist um so geringer, je geringer entweder der Anteil der unlöslichen Phasen an der Gesamtpufferung (bei niedrigen p_H) oder aber je kleiner die Konzentration an Gesamtpufferkörpern ist.

Auf nähere Ausführungen verweisen wir auf unsere Untersuchungen. Mschr. Kinderheilk. **60**, 81 (1934).

Die Apfelstühle weisen entsprechend ihrer schon besprochenen minimalen Konzentration an Puffersubstanzen (Ca^{00}, K^0, Na^0, $Po^{4'''}$) eine äußerst flache „Meconium"kurve auf. Einen etwas steileren Kurvenverlauf zeigen die Bananenstühle mit entsprechend etwas größerer Differenz in der Kurve des Nativstuhles zur Kurve des Zentrifugates. Selbstverständlicherweise wird in diesen Ca^{00}- und $Po^{4'''}$-armen Stühlen ein relativ großer Teil der minimalen Gesamtpufferung durch die nicht unwesentliche Menge organischer Säuren und ihrer Salze gebildet.

Ganz allgemein gilt, daß da, wo unter gleichen Verhältnissen große Mengen von Pufferkörpern durch die Nahrung zugeführt werden, auch wieder eine entsprechend große Menge ausgeführt wird.

Diese Verhältnisse liegen vor, wo Rohobst in großen Mengen der gewöhnlichen Kost zugeführt wird. Die Stühle werden unter diesen Bedingungen genau so puddingartig und vom gleichen Apfel oder Bananengeruch, als wäre nur Rohobst verfüttert worden, aber die

Titrationskurven solcher Stühle gleichen wegen der hohen Pufferkonzentration, die durch die Grundnahrung (Milch) bedingt ist, den Kurven der Stühle der Grundnahrung, d. h., sie sind von großer Steilheit und zeigen eine große Differenz der entsprechenden Kurvenpaare.

Bei den Apfel- und Bananenstühlen konnte die in anderen Stühlen obligate fortlaufende Titration nicht vorgenommen werden, da die Einstellung des Potentiales sich über Stunden erstreckte. Dieselbe langsame Einstellung hatten wir bei der Titration des reinen Pektinpräparates Pomosan und wir glauben darum diese langsame Einstellung des Potentiales auf die Anwesenheit größerer Konzentrationen von Pektinstoffen, bzw. ihrer Salze zurückführen zu dürfen. Die Zentrifugate dieser Suspensionen stellten sich relativ rasch ein, was schließen läßt, daß der *Hauptteil der Pektine* sich in der *ungelösten* Phase des Bodenkörpers befindet. Übrigens ergeben sich dieselben Verhältnisse auch bei der Titration der Rohapfel- und Bananensuspensionen.

2. Die physikalisch-chemische Zusammensetzung von Apfel und Bananen.

Eigene Bestimmungen über den Mineralgehalt und den Gehalt an organischer Säure von Apfel und Bananen und der übrigen Bestandteile nach verschiedenen Ernährungstabellen zusammengestellt zeigt die Tabelle 11.

Tabelle 11.

	1000 g Äpfel	1000 g Bananen
p_H	3,4	6,2
H_2O-Gehalt in %	66	50,3
Eiweiß in g	2,0	7,0
Fett in g	0	0
Kohlehydrat in g	31	120
Rohfaser in g	12	4,0
Organische Säure in ccm n/10 HCl	800—1000	2000—2400
Gesamter anorganischer Alkaliüberschuß in ccm n/10 NaOH	2,7	5,8
K in mg	902	3700
Na „ „	84,5	540
Ca „ „	11,5	150
P „ „	55,0	423
Cl „ „	0,284	681
Calorien	130,0	530

Ein Vergleich dieser beiden Diäten zeigt recht große Verschiedenheiten in ihrer quantitativen, als auch qualitativen Zusammensetzung. Der Apfel ist sehr sauer, hat wie schon erwähnt eine beträchtliche Menge freier organischer Säuren, d. h. Apfelsäure, relativ wenig Mineralien mit Vorwiegen des Kaliums. Der anorganische Alkaliüberschuß ist relativ gering, bedingt durch das niedrige p_H und die geringe Konzentration an den Anionen P''' und Cl'. Er hat weiterhin eine zu vernachlässigende Menge von Eiweiß und Fett und eine geringe Menge Kohlehydrate und damit eine nur kleine Calorienzahl, die dem Körper zugeführt werden kann.

Die Banane zeigt im Gegensatz dazu ein hohes p_H, damit keine freien organischen Säuren mehr, sondern nur Salze der Apfelsäure und teils

dadurch bedingt ein hoher Gehalt an den Kationen K und Na. Aber auch die Anionen P und besonders Cl sind in relativ großer Menge vorhanden. Der anorganische Basenüberschuß muß wegen diesen Verhältnissen trotzdem ein relativ hoher sein, da viele Äquivalente K^0 und Na^0 an organische Anionen gebunden sind. Der Eiweißgehalt ist ebenfalls zu vernachlässigen, während der Kohlehydratgehalt ein ganz wesentlicher ist, so daß die Calorienmenge von 100 g nahe an diejenige von 100 g Halb-Milch heranreicht.

In den Pufferungskurven von Apfel und Bananen kommt der Unterschied in der mineralischen Zusammensetzung dieser beiden Stoffe weitaus am deutlichsten zum Ausdruck.

Die Pufferungskurve der Banane zeigt einen relativ steilen Verlauf und eine relativ große Differenz in der Steilheit der Nativkurve zur Zentrifugatkurve, sowohl im sauren, als auch im alkalischen Bereiche als Ausdruck des relativen Reichtums an Ca^{00}, K^0 und PO'''. Bei der Apfelkurve ist praktisch überhaupt keine Pufferung gegenüber HCl vorhanden, da ja kaum Salze vorhanden sind, während im alkalischen Gebiete gegenüber NaOH eine geringgradige Pufferung gegen die freien Säuren besteht.

Auf die Verhältnisse im Magen übertragen heißt das, daß die Magensekretion eine relativ große Menge HCl abscheiden muß um die Pufferung der Banane zu überwinden und ein p_H von etwa 3,6 herzustellen, während beim Apfel keine Pufferung überwunden werden muß, da das p_H des Apfels schon diesen Grad hat.

3. Allgemeine Stoffwechseluntersuchungen bei Apfel- und Bananendiät.

Diese Untersuchungen wurden so unternommen, daß teils Säuglinge und Kinder mit leichten Dyspepsien, teils gesunde Kinder auf eine Standardkost eingestellt wurden. An die Einstellungstage schloß sich eine 3—4tägige Vorperiode (V. P.) mit dieser Standardkost an, hieran eine ebenso lange Hauptperiode (H. P.), in der nur Rohobst oder die Standardkost und Rohobst gegeben wurden; dann als Abschluß folgte wiederum eine 3—4tägige Nachperiode (N. P.) mit alleiniger Standardkost. Urin und Stuhl wurden getrennt aufgefangen, darin und in der Nahrung nach den üblichen Methoden die verschiedenen Bestimmungen ausgeführt.

a) Der Wasserstoffwechsel (Tabelle 12). Die Stuhlmengenvermehrung in der Hauptperiode gegenüber der Vorperiode schwanken zwischen 0—1000%. Diese teils gewaltigen Stuhlmengenvermehrungen müssen verständlicherweise starke Verschiebungen zwischen den beiden Ausführungswegen Darm und Niere hervorrufen, d. h. zum Teil Verhältnisse, wie wir sie bei schweren Dyspepsien treffen. Und dies trifft nun auch zu, indem die Vermehrung der Stuhlmenge im ganzen parallel geht mit einer

Verminderung der Urinmenge, während die Gesamtmenge (Wassereinfuhr in Stuhl und Urin) im großen und ganzen gleich bleibt, falls in der Hauptperiode die gleiche Flüssigkeitsmenge zugeführt wurde, wie in der Vorperiode. Dasselbe gilt auch für die Hauptperiode, wo zur Standardkost Rohobst zugefuttert wurde.

Es zeigt aber nicht nur die absolute Wasserausfuhr durch die Faeces in der Hauptperiode gegenüber der Vorperiode eine Steigerung an, sondern auch der prozentuale Wassergehalt (Tabelle 13). Die absolute Ausfuhr an Trockensubstanz mit den Faeces ist ebenfalls überall gesteigert, jedoch nur mäßigen Grades, was ja begreiflich ist, wenn man einmal das große Stuhlvolumen bedenkt und weiterhin die fast völlige Sistierung der Fettausfuhr und die Senkung in der Stuhlmineralausfuhr (Tabelle 12).

Tabelle 12. Gesamtmenge in Vor-, Haupt- und Nachperiode von

	Nahrung	Urin	Stuhl	H_2O Stuhl	Trockensubstanz	Organische Säure in 110 ccm HCl			Ges. Fett Ausfuhr
						Urin ges.	Stuhl ges.	Stuhl	
		ccm	g	ccm	g			g	g
				I ♂ 3/12					
N. P. 3 Tage	2550 ccm $^1/_2$ Milch	1500	190	162	28	336	520	2,7	
H. P. 3 Tage	40 g Aplona + 800 ccm Tee	990	708	657	51	279	2100	2,9	
N. P. 3 Tage	900 ccm $^1/_2$ Milch	1200	141	106	35	228	580	4,1	
				II ♂ 5/12					
V. P. 4 Tage	4000 ccm $^1/_2$ Milch	1500	124,5	94	30,5	459	1720	13,9	
H. P. 4 Tage	180 g Aplona + 1 Liter Tee	1410	123	96	27	468	960	7,8	
N. P. 4 Tage	4000 ccm $^1/_2$ Milch	1590	90	60	30	435	972	10,7	
				III ♂ 6/12					
V. P. 3 Tage	2100 ccm $^2/_3$ Milch + gemischte Kost	1170	252	195	59	429	666	2,6	
H. P. 3 Tage	300 g Aplona + 2000 ccm Tee	930	584	482	98	370	1590	2,7	
N. P. 3 Tage	2100 ccm $^2/_3$ Milch + gemischte Kost	1260	282	225	57	423	757	2,8	
				IV ♂ 8/12					
V. P. 3 Tage	1350 ccm Milch + gemischte Kost	900	245	201	44	630	1749	7,1	12,95
H. P. 3 Tage	1840 g Bananen	375	711	570	141	721	2178	3,0	1,62
N. P. 3 Tage	1350 ccm Milch + gemischte Kost	900	300	249	51	620	756	2,5	11,709

Tabelle 12. (Fortsetzung.)

	Nahrung	Urin	Stuhl	H_2O Stuhl	Trokkensubstanz	Organische Säure in 110 ccm HCl			Ges. Fett Ausfuhr
						Urin ges.	Stuhl ges.	Stuhl	
		ccm	g	ccm	g			g	g
	V ♂ 3 Jahre								
N. P. 3 Tage	1735 ccm Milch + gemischte Kost	2190	234	177	57	585	1120	4,7	
H. P. 3 Tage	600 g Aplona + Tee	1350	508	452	60	627	2196	4,0	
N. P. 3 Tage	1800 ccm Milch + gemischte Kost	1950	183	148	35	570	680	3,8	
	VI ♂ 4 Jahre								
V. P. 3 Tage	2400 ccm Milch + gemischte Kost	1575	214	162	50	347	1320	6,2	11,9
H. P. 3 Tage	4500 g Bananen + 1 Liter Tee	2940	393	309	84	651	258	0,65	6,1
N. P. 3 Tage	2400 ccm Milch + gemischte Kost	2199	195	138	58	699	900	4,5	10,9
	VII ♂ 4 Jahre								
V. P. 3 Tage	3000 ccm Milch + 150 g Brot	1770	39	28	11	721	78	2,0	
H. P. 3 Tage	3000 ccm Milch + 150 g Brot + 1500 g Äpfel	1300	394	307	87	1113	2540	6,5	
N. P. 3 Tage	3000 ccm Milch + 150 g Brot	2340	60	42	18	867	216	3,5	
	VIII ♂ 4/12								
V. P. 4 Tage	3400 ccm $^1/_2$ Milch	1760	120	34	36	216	412	1,28	
H. P. 4 Tage	3400 ccm $^1/_2$ Milch + 200 g Aplona	1000	260	216	44	300	1200	4,6	
N. P. 4 Tage	3400 ccm $^1/_2$ Milch	2160	80	50	30	222	195	2,5	

Aus diesen Verhältnissen ergibt sich, daß in der Obstperiode pro Stuhleinheit der Wassergehalt steigt, die Trockensubstanzmenge aber gleich bleibt oder eher sinkt (Tabelle 13).

b) Der Stuhlfettgehalt (Tabelle 12). Wir haben im Fall 4 und 6 die Fettzufuhr durch den Stuhl bestimmt. Während in der Vorperiode und Nachperiode der Fettgehalt wie üblich $^1/_3$—$^1/_4$ der Trockensubstanz beträgt, sinkt der Anteil beim 4jährigen Kinde auf $^1/_{12}$, beim 8 Monate alten Säugling sogar auf $^1/_{100}$ (Bestimmung nach *Kumagova-Suto*). Wir haben demnach in den Rohobststühlen nur noch die Darmepithel abnutzungsquote drin.

c) Die organischen Säuren (O. S.) (Tabelle 12). Die relativ große Zufuhr organischer Säuren, bzw. deren Salze durch die Rohobstdiät sind schon

Tabelle 13. H_2O-Gehalt und Trockensubstanz (Tr. S.) pro 1 g Stuhl.

	Fall I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.	H_2O	Tr. S.
V. P.	85	0,147	75	0,24	78	0,22	82,5	0,18	76	0,24	76	0,23	70,5	0,28	70	0,3
H. P.	92,5	0,072	79	0,22	85	0,16	89	9,19	85	0,118	79	0,2	77,1	0,22	86,7	0,17
N. P.	75	0,25	66	0,33	80	0,20	83	0,2	80	0,19	72	0,4	70	0,3	73,5	0,37

Tabelle 14. Konzentration der Kationen und Anionen in mg-Äquivalenten von 1 g Stuhl.

	$Ca^{\circ\circ}$	Na°	K°	P'''	Cl'	Minimaler Alkaliüberschuß ccm $n/_{10}$ NaOH
			I ♂ 3/12			
N. P.	0,261			0,348	0	+ 1,15
Apfel	0,095			0,155	0	— 0,25
N. P.	0,254			0,367	0	+ 2,0
			II ♂ 5/12			
N. P.	0,626	0,045	0,08	0,27	0	+ 3,7
Apfel	0,098	0,044	0,128	0,048	0	+ 0,65
N. P.	1,075	0,026	0,110	0,187	0	+ 4,55
			III ♂ 6/12			
N. P.	0,405			0,304	0	+ 1,45
Apfel	0,07			0,062	0	+ 1,0
N. P.	0,295			0,235	0	+ 1,25
			IV ♂ 8/12			
N. P.	0,46	0,18	0,087	0,216	0,01	+ 1,3
Banane	0,055	0,101	0,074	0,094	0,041	+ 0,85
N. P.	0,6	0,238	0,16	0,237	0,2	+ 0,8
			V ♂ 3 Jahre			
V. P.	0,575	0,064	0,14	0,282	0	+ 2,55
Apfel	0,102	0,077	0,1	0,069	0	± 0
N. P.	0,44	0,078	0,229	0,262	0	+ 0,7
			VI ♂ 4 Jahre			
V. P.	0,985	0,087	0,22	1,21	0,03	+ 2,2
Banane	0,195	0,06	0,2	0,446	0,02	+ 1,27
N. P.	1,0	0,1	0,256	1,09	0,04	+ 1,9
			VII ♂ 4 Jahre			
V. P.	2,33			0,53	0	+ 7
3000 ccm Milch + Brot + Apfel	1,22			0,35	0	+ 5
N. P.	1,89			0,51	0	+ 5
			VIII ♂ 4/12			
	0,875			0,354	0	+ 5,4
3400 ccm $^1/_2$ Milch + Aplona	0,25			0,09	0	+ 5,5
	0,67			0,252	0	+ 4,3

mehrfach erwähnt worden. Eine Bilanz dieser Säuren aufzustellen ist natürlich aus leicht begreiflichen Gründen nicht angängig!

Ganz allgemein wissen wir von den organischen Säuren (*Hottinger, Forschner* u. a. [13], daß im Urin ein endogener und ein exogener Anteil ausgeschieden wird. Wird eine körpereigene organische Säure zugefüttert, so braucht bei Zufuhr kleiner Mengen die organische Säure im Urin nicht gesteigert zu sein, wird eine größere Quantität gegeben, kommt es wenigstens anfänglich zu einer Steigerung der organischen Säure. Die organische Säure sinkt im allgemeinen bei Erniedrigung der Zufuhr von Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und sie steigt im Hunger (Ketokörper).

Besteht die Hauptperiode nur aus Apfeldiät, so geben wir eine relativ kohlehydratarme, fett- und eiweißfreie Kost, die reich ist an organischer Säure. Infolge dieser allgemeinen Calorienarmut wird die Apfelsäure calorisch in den Stoffwechsel einbezogen, d. h. verbrannt. Die exogene Zufuhr der organischen Säure ist wohl groß, doch die endogene Quote der organischen Säure sinkt infolge Dämpfung der intermediären Stoffwechselvorgänge durch Drosselung der Eiweiß- und Fettzufuhr. Das Ergebnis wird sein, daß wenn keine Hungerketose auftritt, die Ausfuhr organischer Säure im Urin entweder gleich bleiben oder meist sinken wird.

Dieses Verhalten zeigen nun auch Fall 1, 2, und 3 der Tabelle 12.

Im Fall 5 haben wir ein leichtes Ansteigen der Ausfuhr organischer Säure, die Acetonprobe war auch schwach positiv, so daß wir hier mit einer Vermehrung der organischen Säure durch Hungeracetonurie rechnen müssen.

Die beiden Hauptperioden mit Bananenfütterung (Fall 4 und 6) zeigen ebenfalls ein Ansteigen der organischen Säure gegenüber der Vorperiode. Die Bananenkost in der Menge, wie sie von den Kindern gegessen wurde, ist eben keine Hungerkost mehr. Die erhöhte organische Säure ist hier bedingt durch eine erhöhte Zufuhr von Apfelsäure, die wir im Urin auch qualitativ nachweisen konnten.

In Fällen 7 und 8 muß es natürlicherweise zu einer erhöhten Ausfuhr organischer Säure im Urin kommen, werden hier doch in der Hauptperiode äußerst große Mengen organischer Säure in dem calorisch optimal ernährten Organismus hinzugegeben. — Die Faeces zeigen überall da, wo es zu einer Stuhlvermehrung kommt ein starkes Ansteigen der organischen Säuren. Ein großer Teil dieser organischen Säure besteht aus Apfelsäure, die nicht resorbiert wurde und als weiterer Anteil finden wir niedrige, flüchtige und unflüchtige Fettsäuren und deren Salze, wie das ja schon erwähnt wurde.

Interessanterweise ist aber der *prozentuale* Anteil pro Gewichtseinheit an organischer Säure im Stuhle in den meisten Fällen erniedrigt gegenüber der Vor- und Nachperiode (Tabelle 12). Bisweilen zeigten

die organischen Säuren den gleichen Wert wie in der Vor- und Nachperiode. Nur in Fall 7 und 8, wo *zu*gefüttert wurde, ist der prozentuale Anteil wesentlich erhöht gegenüber der Vor- und Nachperiode, aber erreicht *niemals* Werte, wie sie leicht dyspeptische Stühle geben (über 6,5 ccm n/10 HCl). Ob in diesem Grenzfaktor 6,5 eine Zufälligkeit liegt oder ob er doch einen Hinweis gibt, daß die Konzentration an organischen Säuren und ihrer Salze auch im Rohobststuhle eine gewisse Größe

Ta

	Stuhlmenge	Ca mgr				Na mgr			
		Einfuhr	Urin	Stuhl	Bilanz	Einfuhr	Urin	Stuhl	Bilanz
									I ♂
V.P. 3 Tage	90	1578	89	995	+ 494				
H.P. 3 Tage Apfel 400 g	710	138	68	680	− 610				
N.P. 3 Tage	141	1678	88	719	+ 871				
									II ♂
V.P. 4 Tage	166	2480	166	2080	+ 234	1472	566	154	+ 752
H.P. 4 Tage Apfel 1800 g	164	220	84	324	− 188	160	114	146	− 100
N.P. 4 Tage	120	2508	214	2590	− 286	1516	245	62	+1209
									III ♂
V.P. 3 Tage	252	2196	74	2032	+ 90				
H.P. 3 Tage Apfel 3000 g	584	345	38	821	− 514				
N.P. 3 Tage	282	2196	78	1680	+ 438				
									IV ♂
V.P. 3 Tage	245	2340	67	2219	+ 54	2484	1188	879	+ 417
H.P. 3 Tage Banane 1840 g	711	534	24	689	− 179	801	130	1390	− 719
N.P. 3 Tage	300	2340	60	3600	−1220	2484	333	1385	+ 766
									V ♂
V.P. 3 Tage	234	3033	164	2820	+ 49	5970	4890	384	+ 732
H.P. 3 Tage Apfel 6000 g	508	690	63	1040	−1313	507	704	909	−1106
N.P. 3 Tage	183	3180	159	1630	+1391	6270	7518	330	−1578
									VI ♂
V.P. 3 Tage	214	4950	576	4224	+ 150	12150	9900	465	+1785
H.P. 3 Tage Banane 4500 g	393	660	201	1224	− 565	1014	4080	573	−3639
N.P. 3 Tage	195	4950	192	3918	+ 840	12100	10890	490	+ 720
									VII ♂
V.P. 3 Tage	39	3624	191	1803	+1630				
H.P. 3 Tage 3000 Milch + Brot +200 g Aplona	394	4000	160	7890	−1050				
N.P. 3 Tage	60	3624	201	2280	+1243				
									VIII ♂
V.P. 4 Tage	120	1678	127	1575	− 24				
H.P. 4 Tage 3400 g ½ Milch +150 g Aplona	260	1740	139	1414	+ 187				
N.P. 4 Tage	80	1678	91	700	+ 887				

nicht überschreiten darf, damit es nicht zu Dickdarmreizungen kommt! Wir möchten das Letztere annehmen, fanden wir doch in Dutzenden von untersuchten Stühlen immer um 6,5 organische Säure herum, den Übergang eines gut verdauten, normalen Stuhles zu einem dyspeptischen.

Es ist dieser Befund einer bestehenden Diskrepanz zwischen *Gesamtmenge* an organischen Säuren und *Konzentration* der organischen Säure in den Rohobststühlen ein Hinweis mehr, wie man in der Bewertung

elle 15.

	K mgr			P mgr				Cl mgr			
Einfuhr	Urin	Stuhl	Bilanz	Einfuhr	Urin	Stuhl	Bilanz	Einfuhr	Urin	Stuhl	Bilanz
3/12											
				1125	753	330	+ 42	1795	924	0	+ 871
				66	438	565	− 937	3	306	0	− 302
				1200	522	265	+ 413	1890	318	0	+1572
5/12											
4160	3800	180	+ 180	1780	818	460	+ 502	2736	1740	24	+ 962
1716	1280	824	− 388	104	522	82	− 500	6	440	0	− 434
5160	4500	296	+ 364	1840	536	230	+ 974	2868	1576	12	+1180
3/12											
				1877	666	790	+ 421	2559	2289	15	+ 255
				165	555	379	− 769	9	1401	2	−1393
				1875	525	664	+ 686	2559	1701	14	+ 844
3/12											
13113	11670	846	+ 597	1800	495	550	+ 755	3318	2019	111	+1188
14430	5505	2025	+8900	1065	142	684	+ 239	2415	933	690	+ 792
13113	13450	1911	−1248	1800	219	730	+ 851	3318	1190	360	+1778
3 Jahre											
16500	14850	1320	+ 330	2529	1245	709	+ 575	9960	6360	120	+3480
5415	2265	2019	+1131	345	529	361	− 545	15	2273	16	−2274
17370	15600	1659	+ 111	2658	1383	504	+ 771	10470	6420	177	+3873
Jahre											
22860	20700	1850	+ 210	5076	1404	2700	+ 972	12540	11700	120	+ 720
16860	12498	3210	+ 852	1350	744	1818	−1192	3060	3720	98	− 758
22800	19560	1959	+1281	5070	1062	2214	+1794	12400	17400	402	+5100
Jahre											
				2721	1560	214	+ 967	4257	3951	0	+ 306
				2906	1440	1305	+ 161	4299	3069	504	+ 726
				2721	1827	318	+ 576	4275	4275	12	− 12
/12											
				1125	684	330	+ 108	1785	696	0	+1089
				1200	862	271	+ 207	1790	663	0	+1127
				1200	1056	141	+ 3	1785	864	0	+ 921

einer bestimmten Gesamtmenge an niederen flüchtigen Fettsäuren als Dyspepsieerreger vorsichtig sein muß. Ob eine bestimmte Menge von Fettsäuren zur Dyspepsie führt, scheint uns nach dem eben ausgeführten weniger von ihrer Gesamtmenge als besonders von ihrer Konzentration abzuhängen.

Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Untersuchungen von *London*, der fand, daß das Verhältnis von gespaltenem zu ungespaltenem Eiweiß, von unverdauter Stärke zu den übrigen Kohlehydraten und ebenso die Resorptionsgröße für jeden Darmabschnitt auch bei völlig quantitativ-qualitativ wechselnder Belastung ganz bestimmte sind.

d) Der Mineralstoffwechsel (Tabelle 15). In allen Fällen, wo es in der Hauptperiode zu einem stark verminderten Angebot an Mineralien kommt, ist wohl von vorneherein mit einer kleineren oder sogar negativen Bilanz zu rechnen. Dies wird überall dort ganz besonders zutreffen, wo dem Körper saure organische Stoffe in großer Menge bei relativem Kationenmangel angeboten werden, wie das ja bei der Apfeldiät ganz besonders der Fall ist. Bei Fütterung relativ großer Bananenmengen werden wir zum mindesten nicht für sämtliche Kationen eine negative Bilanz erwarten.

Die Calciumbilanz war in der Hauptperiode sowohl bei Apfel als auch Bananenkost in all unseren Versuchen negativ. Im Urin sanken die Werte um $^1/_5$—$^1/_3$—$^1/_2$, was naturgemäß für die Bilanz von untergeordneter Bedeutung ist bei der absolut geringen Ausscheidung dieses Minerales durch die Niere. Ganz beträchtlich sank die Ausfuhr durch die Faeces (auf $^2/_3$—$^1/_2$—$^1/_4$—$^1/_7$) aber im großen und ganzen doch nicht entsprechend der Verminderung der Einfuhr, die sich auf $^1/_5$—$^1/_7$—$^1/_8$—$^1/_{10}$ der Vorperiode senkte. Es wird demnach in allen Fällen trotz starker Beschränkung der Zufuhr noch Calcium in den Darm ausgeschieden um offenbar eine *Neutralisation* der beträchtlichen Säuren organischer Stoffwechselprodukte zu erlangen. In der Nachperiode bleibt die Ca-Bilanz nur in Fall 2 und 4 negativ, deren Ursache wir in Fall 4 in einer noch vermehrten Stuhlmenge gegenüber der Vorperiode sehen möchten, während wir für Fall 2 keinen Grund erbringen können. In den Fällen 7 und 8 wird trotz vermehrten Ca-Angebotes die Bilanz einmal kleiner, das anderemal sogar negativ. Es scheint uns dies Verhalten einerseits mit der Stuhlmengenvermehrung in Beziehung zu stehen, andererseits aber auch mit der im Stuhle vorhandenen Gesamtmenge von organischen Säuren, bzw. ihren Salzen. Für die Fälle mit Zufütterung können wir darum ganz allgemein sagen, wie wir dies schon beschrieben haben [5], daß je größer die Stuhlmengenvermehrung ist, um so größer auch die Gesamtmenge an organischen Säuren bzw. ihrer Salze im Stuhle ist und entsprechend größer ist auch der Ca-Verlust durch den Stuhl. Dasselbe gilt auch für den P. Entsprechend den Verhältnissen bei reiner Rohobstdiät muß dieser Ca-Verlust im Stuhle bei Zufütterung einmal zu einem Teile sicher

als Neutralisationsvorgang gedeutet werden, zum anderen Teile aber auch als Resorptionsstörung durch eine zu rasche Colonpassage bei starker Stuhlvermehrung.

Entsprechend der weniger starken Verminderung der Ca-Ausfuhr durch den Urin wie durch den Stuhl wird auch das Verhältnis von Stuhl-Ca/Urin-Ca überall kleiner (Tabelle 16).

Die Natriumbilanz der Hauptperiode wird in allen 4 untersuchten Fällen stark negativ. Die Einfuhr geht in der Hauptperiode zurück auf $^1/_3$—$^1/_{10}$—$^1/_{12}$. Der Organismus ist bestrebt durch verminderte Nierenausscheidung die Bilanz möglichst günstig zu gestalten, was ihm aber

Tabelle 16. Verhältnis Stuhl : Urin der Kationen und Anionen.

	$Ca^{\circ\circ}$	Na°	K°	P'''	Cl
		I ♂ 3/12			
V. P.	11,5			0,44	
Apfel	10,0			1,17	
N. P.	8,2			0,51	
		II ♂ 5/12			
V. P.	12,5	0,27	0,48	0,56	0,014
Apfel	4,0	0,71	0,64	0,156	0
N. P.	11,7	0,25	0,66	0,43	0,009
		III ♂ 6/12			
V. P.	27,6			1,18	0,006
Apfel	22			0,68	0,01
N. P.	21			1,23	0,009
		IV ♂ 8/12			
V. P.	32	0,76	0,07	1,1	0,05
Banane	27	10,0	0,36	4,9	0,73
N. P.	60	4,2	0,14	3,0	0,03
		V ♂ 8/12			
V. P.	17	0,71	0,09	0,5	0,02
Apfel	16,5	1,3	0,9	0,67	0,008
N. P.	10,4	0,44	0,1	0,3	0,03
		VI ♂ 3 Jahre			
V. P.	7,2	0,47	0,09	1,9	0,1
Banane	6,0	0,14	0,26	2,4	0,03
N. P.	19,0	0,45	0,1	2	0,02
		VII ♂ 4 Jahre			
V. P.	9,5			0,4	0
3000 ccm Milch + Apfel	49			0,92	0,6
N. P.	11			0,17	0,003
		VIII ♂ 9/12			
V.P.	12,4			0,5	
3400 ccm $^1/_2$ Milch + Apfel	10,3			0,31	
N.P.	7,7			0,13	

nur in relativem Ausmaße gelingt, da die Urinausfuhr nur auf $^1/_2$—$^1/_5$ bis $^1/_7$—$^1/_9$ zurückgeht, d. h. in den entsprechenden Fällen nie im Ausmaße der Einfuhrbeschränkung. Die Stuhlausfuhr zeigt nun hier ganz bemerkenswerte Verhältnisse in dem nicht, wie beim Ca die absolute Ausfuhr kleiner wird, sondern unerwarteterweise größer und zwar bis auf das Doppelte bis Dreifache. Auffallenderweise zeigt sich ein gewisser Parallelismus zur Stuhlmengenvermehrung, in dem Sinne, daß mit größerer Stuhlmenge auch eine größere Na-Ausscheidung besteht. Wenn wir einen Blick auf die entsprechenden Periode-Stuhlausfuhren werfen, so erweisen sie sich in 3 Fällen als sehr viel kleiner, wie in der Vorperiode. In diesen 3 Fällen ist somit die vermehrte Na-Ausscheidung durch den Stuhl nicht als durch Resorptionshemmung entstanden zu deuten, sondern sie ist wohl am ehesten als eine die *verminderte Ca-Sekretion kompensierende* und Ca-einsparende Na-Ausscheidung zum Zwecke der Neutralisation organischer Säuren anzusehen.

Entsprechend der meist starken Verminderung der Na-Urinausfuhr und der meist prozentual stärkeren Vermehrung der Stuhlausfuhr bleibt das Verhältnis von Stuhl-Na/Urin-Na gleich oder sinkt nur unwesentlich (Tabelle 16).

Die Kaliumbilanz bleibt in 3 von den 4 daraufhin untersuchten Fällen stark positiv. Die Einfuhr geht bei der Apfeldiät stark zurück während sie bei der Bananendiät gegenüber der Vorperiode gleich bleibt oder sogar größer wird. Eine gewaltige Einsparung erfolgt überall, ob die Einfuhr kleiner ist oder etwas größer durch Drosselung der Urinausfuhr. Die Stuhlausfuhr zeigt wiederum ein paralleles Verhalten zur Na-Ausfuhr, ein starkes Ansteigen der Gesamtkaliummenge. Da die Zufuhren aber in diesen 3 Fällen groß sind, bleibt es trotzdem bei positiven Gesamtbilanzen. Nur Fall II, Tabelle 15 zeigt entsprechend einer kleineren Zufuhr eine negative Bilanz.

Es stellt sich nun die Frage, ob diese große Ausfuhr von Kalium im Stuhle als eine vermehrte sekretorische Leistung ähnlich und mit gleichem Ziele, wie die des Natriums zu deuten ist oder ob wir in dieser hohen Ausfuhr eine verminderte Resorption zu sehen haben. Wir möchten das letztere besonders annehmen und hierin einmal eine spezifische, wählende, resorptive Leistung des Organismus, bzw. des Darmtractus zur Erhaltung der richtigen ionalen Verhältnisse der Säfte und der Gewebe bei relativem Überangebot eines Ions gegenüber dem Angebotes an anderen Ionen erblicken. Aber es ist auch eine nach vermehrter Kaliumresorption sekundär wiederum vermehrte Kaliumsekretion durch die Darmsäfte zum Zwecke der Kaliumeinsparung nicht von der Hand zu weisen, besonders wenn wir die Blutionenuntersuchungen von *Hütker* [15] in Betracht ziehen. Dieser Autor fand in der Apfelperiode eine leichte Erhöhung des Blutkaliumgehaltes, gegenüber einer leichten Erniedrigung von Ca und Na. Aber auch dieser Befund spricht nicht unbedingt für die zweite An-

nahme einer kompensatorischen Vermehrung der Kaliumsekretion in den Darm, einmal weil die Erhöhung des Blutkaliums nur minimal ist und sich noch völlig in den Grenzen der normalen, den Organismus noch nicht schädigenden ionaler Verschiebung hält und weil bei stärkerer Verschiebung der ionalen Verhältnisse zugunsten des Kaliums die Ausscheidung durch die Nieren dem Organismus das näherliegende wäre.

Entsprechend den geschilderten Verhältnissen der Kaliumsekretion in der Hauptperiode gegenüber der Vorperiode bleibt die Relation Stuhl—K/Urin-K gleich oder zeigt nur eine minimale Senkung, also ein gleiches Verhalten, wie wir es beim Natrium fanden.

Der Phosphorstoffwechsel zeigt nur in Fall 4 eine leicht positive Bilanz, während sie sonst überall negativ wird, also Verhältnisse, wie wir sie beim Calcium vorfanden. Die Zufuhr an Periode sinkt in der Hauptperiode äußerst stark auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$, wesentlich stärker, wie die entsprechende Ca-Menge. Die Urinausfuhr sinkt im allgemeinen nur wenig bis auf $^1/_2$—$^1/_3$. In ungefähr gleichem Maße senkt sich die Stuhlausscheidung mit Ausnahme von Fall 1 und 4 wo sie leicht ansteigt, wo aber die Urinausfuhr entsprechend stärker vermindert wird. Die Stuhlausfuhr ist nicht einheitlich größer wie die Einfuhr, sondern findet sich in gewissen Fällen auch kleiner. Wir haben beim P demnach nicht die relativ einfachen Verhältnisse wie bei Ca, was wohl mitbedingt ist durch die große Rolle, die die Niere in der Mitregulation des P spielt. Die negativen Phosphorbilanzen sind wohl einerseits durch das stark verminderte Angebot, andererseits durch die Neutralisationsaufgabe von Kationen (besonders K^0) im Darme und im Urin und drittens aus dem Abbau von Körpersubstanz bei relativem Hunger bedingt (Abbau von Lipoiden usw.).

Das Verhältnis von Stuhl-P/Urin-P wird durch die geschilderten Verhältnisse, d. h. durch relativ geringere Senkung der Nierenausscheidung als der Stuhlausscheidung in den Hauptperioden kleiner wie in den Vorperioden. Die Nachperioden zeigen überall wieder eine positive Bilanz, sowohl durch Kleinerwerden der Urin- als auch der Stuhlausscheidungen.

Die Fälle 7 und 8 zeigen für das P ein gleiches Verhalten, wie die Ca-Bilanzen; bei starker Stuhlvermehrung ein starkes Ansteigen der Stuhlausfuhr und eine allerdings wesentliche geringere Verminderung der Urinausfuhr, damit eine kleinere Bilanz, bei geringer Stuhlvermehrung eine etwas verminderte P-Ausscheidung in der Hauptperiode im Stuhl und eine etwas stärker vermehrte Urinausscheidung und damit eine etwas stärker positive Bilanz. Im Falle 7 ist wohl bei der starken Stuhlvermehrung die kleinere Bilanz durch Verhinderung der Resorption im Darme bedingt.

Der Chlorstoffwechsel ist in allen Apfelperioden stark negativ, da die Einfuhr auf Null sinkt und die Ausfuhr, wenn auch stark verringert

durch den Urin weiterhin stattfindet. Die Ausfuhr durch den Stuhl ist so gering, daß sie für die Bilanz nicht in Frage kommt. In den Bananenperioden bleibt die Bilanz positiv, da einerseits mit der Banane ganz beträchtliche Mengen Cl weiter zugeführt werden und es andererseits zu einer starken Drosselung der Urinausfuhr kommt.

Aber gerade auch in diesen beiden Fällen steigt die Cl-Ausfuhr im Stuhle ganz beträchtlich an, was wohl nur durch eine Resorptionshinderung infolge zu schneller Darmpassage gedeutet werden kann, da eine Cl-Ausscheidung im Darmkanale nicht in Frage kommt.

Gerade die relativ hohen Stuhlausfuhren von Cl', K^0 und Na^0 zeigen, wie schwierig es ist die verschiedenen Bedingungen dieser erhöhten Ausfuhren zu eruieren. Nur durch Bilanzuntersuchung jeder einzelnen Kationen und Anionen werden gewisse Deutungen und Rückschlüsse ermöglicht und können eben die verschiedenen Ursachen der vermehrten Stuhlausfuhr der einzelnen Kationen aufgedeckt werden, wie die Resorptionshemmung wegen Passagebeschleunigung für Cl', die eventuell aktive Resorptionshemmung für K^0 aus Überangebot und die kompensatorische Na-Sekretion aus Ca-Mangel.

Die Konzentration der Kationen und Anionen. (In Milligramm-Äquivalenten Tabelle 14, S. 532.)

Entsprechend der oben geschilderten Verhältnisse muß in der Stuhleinheit für Ca^{00} und P''' die Konzentration in der Hauptperiode gegenüber der Vorperiode sinken (vermehrte Stuhlmenge, absolut verminderte Stuhlausfuhr).

Die Konzentration von Na^0 und K^0 pro Stuhleinheit wird in der Hauptperiode gleich bleiben oder größer werden, wie in der Vorperiode (vermehrte Stuhlmenge, absolut leicht vermehrte bis stark vermehrte Stuhlausfuhr).

Die Cl'-Konzentration steigt da, wo Cl' durch den Stuhl in der Hauptperiode ausgeführt, entsprechend etwas an, gegen die Vorperiode.

Der absolute mineralische Alkaliüberschuß (Tabelle 14 nach der Methode von *Fellenberg*) faßt nun diese ganzen Verhältnisse in äußerst instruktiver Weise zusammen. Der absolute mineralische Alkaliüberschuß wird in sämtlichen Rohobstperioden kleiner, wie in der Vorperiode. Die Senkung ist ganz allgemein dadurch bedingt, daß es in der Hauptperiode zu einer starken Abnahme von Äquivalenten an Ca^{00} kommt, während die $Po^{4'''}$-Senkung prozentual geringer ist und ebenfalls die Steigerung an Na^0 und K^0-Äquivalenten kleiner bleibt, wie der Verlust an Ca^{00}-Äquivalenten. Die Verringerung der absoluten mineralischen Alkaliüberschüsse muß demnach bei der Apfelkost größer sein, wie bei der Bananenkost, da die Kompensierung durch Na^0- und K^0-Äqui-

valente in der ersteren geringer ist, wie in der letzteren und die Apfelstühle in der Regel ein niedrigeres p_H zeigen, wie die Bananenstühle.

Der Mineralstoffwechsel und die Befunde anderer Autoren.

Vergleichen wir unsere Befunde für die Bilanz von P und Ca mit denen *Hütgers* bei Apfelkost, so zeigt sich im großen und ganzen für die Apfelperiode eine Übereinstimmung im Sinne einer negativen Bilanz. Da *Hütger* schon in seinen Vorperioden regelmäßig negative Ca-Bilanzen hat, so können wir unsere Befunde mit meist positiver Bilanz der Nachperiode nicht mit den seinigen vergleichen. Wir können von unseren Untersuchungen ganz generell aussagen, daß sich in der Nachperiode der Organismus wieder sehr rasch auf die Verhältnisse der Vorperiode einstellt und wir somit in den Mineralbilanzen und in der Ausscheidung von organischer Säure von Wasser und Trockensubstanzen, den der Vorperiode gleichende Verhältnisse vorfinden. Meist sind die Bilanzen in der Nachperiode stärker positiv, als in der Vorperiode, was verständlicherweise bedingt ist durch die leicht dyspeptische Vorperiode und für Ca, Na, P und Cl durch die unter das physiologische Maß gehenden Einschränkung der Zufuhr in der Nachperiode. Geleerte Depots müssen wieder angefüllt werden. Entsprechend der leicht dyspeptischen Steigerung der anorganischen Säure im Urin zeigt die Nachperiode mit guten Stühlen eine leichte Senkung der anorganischen Säure durch den Urin.

Die Untersuchungen von *Edelstein* [17] bei Gemüsezulagen zu einer Standardkost haben für die Asche, CaO und P_2O_5 positive Bilanzen ergeben, wenn auch deutlich weniger stark positive, was der Autor glaubt auf eine verminderte Ausnutzung im Darme durch Herabsetzung der Retention zurückzuführen zu müssen. Ebenfalls zeigten die Bilanzuntersuchungen von *Willi* [18] bei allgemeiner Rohkost für P und Ca positive Bilanzen, was ja auch gar nicht verwundert, da eine allgemeine Rohkost, wie sie von diesem Autor gegeben wurde keine an Ca und P extrem arme Ernährung darstellt, wie das Apfel und Banane eben sind. Wie sich für gewisse Mineralien unsere Auffassung der Resorptionshemmung bei Rohkost mit derjenigen *Edelsteins* deckt ist besonders für das K und Cl gezeigt worden, während wir die großen Na-Verluste durch den Stuhl als vermehrte kompensatorische Sekretion an Stelle der mangelnden Ca auffassen möchten.

4. Die Stuhlflora. Schreiber [19] hat in seinen Untersuchungen gefunden, daß die Apfeldiät bei akuten katarrhalischen Darmerkrankungen, wie Flexnerruhr, Ruhr E, Paratyphus B und bei gewöhnlichen Dyspepsien eine Veränderung der Darmflora verursacht, die sich in starker Vermehrung der Colibakterien äußert bei gleichzeitigem Zurückgehen der pathogenen Keime.

In welcher Komponente der Rohobstingesta bzw. -Stuhles ist nun das die Flora ändernde Prinzip zu sehen? In erster Linie wäre hier mit anderen Autoren an die Säuerung des Darmkanales bei Apfeldiät zu denken. Daß die Erniedrigung des p_H nicht von der Hand zu weisen ist und wenigstens als unterstützendes Moment betrachtet werden muß, glauben wir nicht außer acht lassen zu dürfen. Die Apfelstühle von rascher Darmpassage zeigen eine p_H-Erniedrigung auf Werte von 5,4, 5,3, 5,1 und es ist nach den röntgenologischen Befunden anzunehmen, daß wegen der äußerst raschen Passagezeit dasselbe p_H auch in den oberen Darmabschnitten gefunden wird. Nach den Untersuchungen von *Scheer* [20], *Heß* und *Scheer* [21] werden Dysenteriebacillen abgetötet in 3 Stunden von einem p_H von 4,3—4,6; die Colibacillen in der gleichen Zeit aber erst bei einem p_H von 3,15. Es wäre demnach nicht in Abrede zu stellen, daß durch die Säuerung die Bactericidie der Ingesta besonders gegenüber pathogenen Keimen gehoben wird in dem Sinne, daß die p_H-Senkung stärker hemmend auf die Entwicklung der pathogenen Keime einwirkt, wie auf diejenige von Coli. Doch von großer Bedeutung kann dieses Prinzip nicht sein, zeigen doch, wie schon erwähnt, die alkalisierten Äpfel oder die wenig saure Banane dieselbe Heilwirkung. Ein der Bananen, als auch der Apfeldiät gemeinsam angehörendes Heilprinzip möchten wir in der Einseitigkeit der Kost — völliges Fehlen von Eiweiß und Fett, Überwiegen der Kohlehydrate — sehen. Dadurch wird sicher der harmonische Ablauf der ineinandergreifenden Mechanismen der Motorik, Fermentarbeit und Resorption begünstigt, so daß es dadurch zur Vermeidung der die Dyspepsie fördernden Stagnation in den oberen Darmabschnitten kommt. Und wenn wir fernerhin noch in Betracht ziehen, daß die „Bakteriozidine" (*Löwenberg* [22], *Ganter* und *van der Reis* [23] bzw. die Bakterizidie des Dünndarmsaftes durch Eiweißabbauprodukte, Casein, Aminosäuren gehemmt wird, so haben wir in der Rohobstkost eine Nahrung zu sehen, die durch ihre Zusammensetzung auf diese Stoffe jedenfalls nicht schädigend wirkt. Und ferner wäre auch die Armut an Eiweiß und Fett und ihren Abbauprodukten auch in bezug auf quantitative und qualitative Änderung bzw. Verschlechterung des Nährbodens nicht außer Sicht zu lassen und als weiteres unterstützendes Moment die Änderung in der ionalen Zusammensetzung des Nährmilieus (relativer K-Überschuß).

V.

Es soll hier keine Kasuistik gegeben werden, sondern es seien nur ganz kurz unsere klinischen Beobachtungen bei diesen beiden Kostformen gestreift. Die Erfolge in der Behandlung akuter, subakuter und chronischer enteraler und parenteraler Verdauungsstörungen, sowohl bei den Säuglingen, als auch bei den älteren Kindern sind mit ganz wenigen Ausnahmen sehr gute. Zu den Ausnahmen gehören wenige

Säuglinge und Kleinkinder, die entweder auf Banane oder auf Apfel eine spezifische Überempfindlichkeit zeigen, so daß es zur Verschlimmerung der Dyspepsie und zu blutigen Stühlen kommen kann. Die Rohobststühle werden in diesen Fällen nicht puddingartig, sondern bleiben gehackt und meist übelriechend.

Bei der Behandlung jüngerer Säuglinge möchten wir bei der altbewährten Behandlung der Verdauungsstörungen mit Frauen-, Eiweißmilch oder einer anderen alteingeführten Heilnahrung bleiben.

Bei den Verdauungsstörungen älterer Säuglinge, besonders bei Colitis und ähnlichen Zuständen gehen wir sehr gerne auf Bananentage über. Die Bananendiät scheint uns ganz besonders von den Säuglingen und Kleinkindern wesentlich besser ertragen zu werden, wie die „geschabte" Rohapfeldiät. Zwischen Bananendiät und dem sehr fein aufgeschlossenen Aplonapulver 5—10% in Schwarztee scheint uns in der Raschheit der Besserung der Stühle kaum ein Unterschied zu bestehen. Das Aplonapulver ist in seiner Wirksamkeit dem geschabten Rohapfel bei Säuglingen und Kleinkindern ganz wesentlich überlegen, wohl infolge seiner Feinheit und dadurch seiner geringeren mechanischen Reizung der Schleimhäute des Darmkanales. Die Stühle werden bei Banane und Aplona schneller puddingartig und homogen und scheinen weniger wässerig zu sein, wohl infolge feineren Aufschlusses der Pektine als dies bei den Rohapfelstühlen der Fall ist.

In vielen Fällen ist das Umsetzen auf Halb-Milch oder Vollmilch wesentlich schneller möglich, wie bei Verabreichung einer Sauermilch oder Buttermilch. Auch haben sich in solchen Fällen Zulagen von Aplonapulver oder von geschwungenen Bananen zur Heilmilch sehr bewährt, indem durch diese Zulagen die Stühle wesentlich schneller gebessert wurden.

Was ist weiterhin mehr zu empfehlen: Rohapfeldiät oder Bananendiät? Wir haben in der Apfeldiät eine ausgesprochene Hungerkost, auch wenn, wie bei größeren Kindern größere Mengen zugeführt werden. Die Bananendiät ist im Gegensatze dazu eine Kost mit relativ reicher Zufuhr an Calorien (100 g = 50—60 Calorien). Die Gewichtsabnahme ist dementsprechend unter Apfeldiät eine wesentlich stärkere, wie unter Bananendiät. Aber es ist daran wohl nicht nur die calorische Verschiedenheit schuld, sondern auch weitgehend die mineralische Zusammensetzung, d. h. der ganz beträchtliche Cl, aber auch Na und K-Gehalt der Bananendiät, die dadurch auch eine vermehrte Wasserretention ermöglicht und somit zu starke Gewichtsstürze verhindert. Auch wegen dieser günstigen Beeinflussung des Wasseransatzes ziehen wir Bananen bei Säuglingen und stark ausgetrockneten Kleinkindern vor. Wir sind somit weitgehendst von der Bananendiät als *therapeutische* Maßnahme eingenommen, ohne dadurch allerdings die obligat gewordene Bananenesserei in weitesten Kreisen des Volkes zu billigen.

Weitere Versuche sollen gerade betreffs der calorischen Verschiedenheit dieser beiden Diäten des Näheren den Stickstoffumsatz untersuchen.

Zusammenfassung.

1. In der Apfel- und Bananenkost sind als in erster Linie wirkendes therapeutisches Prinzip die *Pektine* anzusehen. In ihrer *physikalischen* Eigenschaft der sehr starken *Quellfähigkeit* liegt das Primum movens ihres therapeutischen Effektes.

2. Durch Magendarmserien konnte gezeigt werden, daß es bei Apfel- und Bananenkost durch die sehr stark gequollenen, voluminösen Ingesta zu einer starken Erregung der Peristaltik und damit der Passagezeiten im Magen, Dünndarm, Colon ascendens, Colon transversum und oberen Teilen der Colon descendens kommt, so daß dadurch eine Durchfallserkrankung erzeugende und unterhaltende Stagnation der Ingesta verhindert wird.

Sowohl die Peristaltik erhöhende Wirkung, als auch die adsorptiven Leistungen der Pektine konnte durch Verfütterung reiner Pektine gezeigt werden.

3. Ferner muß als weitere dieses Primum movens stark unterstützende Komponente die *Einseitigkeit* dieser Diäten, d. h. das praktisch völlige Fehlen von Fett und Eiweiß und das alleinige Vorkommen von Kohlehydraten für den therapeutischen Effekt mitberücksichtigt werden.

4. Die Säuerung des Magendarmtractus durch Apfelsäure kann von unterstützender Wirkung durch Erhöhung der Baktericidie der Ingesta sein, ist aber sicher nur von untergeordneter Bedeutung, was durch Fütterung neutralisierter Rohapfelkost und durch Bananenkost bei völligem gleichwertigem Heilerfolge gezeigt wurde.

5. Ebenso ist der Gerbstoffgehalt von Apfel und Banane von nur geringem Einflusse auf die Heilungsprozesse.

6. Für die Heilwirkung ist ebenfalls die Pufferungsfähigkeit der Pektine von nur sehr untergeordneter Bedeutung, was an Pufferungskurven von Pektinen, Apfel und Bananen und den Stühlen bei diesen Diäten gezeigt wird.

7. Es werden Untersuchungen über das physikalisch-chemische Stuhlbild bei Apfel und Bananendiät mitgeteilt (p_H, Pufferung, Wassergehalt, Fettgehalt, mineralische Zusammensetzung, Gehalt an organischen Säuren).

8. Der Mineralstoffwechsel und die Mineralbilanzen zeigen durch die Apfel- und Bananendiät Verhältnisse, die teils durch stark verminderte Mineralzufuhr, teils durch Resorptionshemmungen, teils durch andersgeartete den relativen Ca^{00}-Mangel und den relativen K^0-Überfluß kompensierende Sekretionsleistungen des Darmes und an Ausscheidungs-

verhältnisse der Nieren bedingt sind. Die Bilanzen der verschiedenen Kationen und Anionen Ca, Na, K, P und Cl werden besprochen, ebenso der Stoffwechsel des Wassers der organischen Säuren und der Fette.

9. Rein klinisch-therapeutisch wird besonders bei älteren Säuglingen und Kleinkindern der Bananendiät gegenüber der Aplonadiät (feinst angeschlossenes Vollapfelpulvers) und dieser gegenüber der „geschabten" Rohapfeldiät aus den verschiedensten Gründen den Vorzug gegeben.

Literaturverzeichnis.

[1] *Heisler, A.:* Dennoch Landarzt. München: Ärztliche Rundschau 1928. — Klin. Wschr. **9**, 408 (1930). — [2] *Moro:* Klin. Wschr. **8**, 2414 (1929). — [3] *Kohlbrügge:* Klin. Wschr. **9**, 408 (1930). — [4] *Malyoth:* Klin. Wschr. **10**, 1159 (1931). — [5] *Baumann, Th.:* Klin. Wschr. **11**, 1267 (1932). — [6] *Schiff* u. *Gottstein:* Jb. Kinderheilk. **107**, 99 (1924). — [7] *Schiff, Eliasberg* u. *Mosse:* Jb. Kinderheilk. **102**, 277 (1923). — [8] *Fanconi:* Dtsch. med. Wschr. **56**, 1949 (1930). — [9] *Moll:* Arch. Kinderheilk. **42**, 327 (1905). — [10] *Baumann, Th.:* Mschr. Kinderheilk. **60**, 81 (1934). — [11] *Sven Oden:* Internat. Z. physik.-chem. Biol. **3**, 71 (1917). — [12] *Langer:* Z. Kinderheilk. **52**, 465 (1932). — [13] *Leuthardt:* Pufferung und Puffersysteme. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von *Abderhalden.* — [14] *Klinke:* Helver. chir. Acta **10**, 627 (1927). — [15] *Hütger:* Arch. Kinderheilk. **100**, 2 (1933). — [16] *Fellenberg, v.:* Mitt. schweiz. Gesundheitsamt **7** (1916). — [17] *Edelstein:* Z. Kinderheilk. **52**, 438 (1932). — [18] *Willi:* Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 156 (1930). — [19] *Schreiber:* Med. Klin. **27**, 1452 (1931). [20] *Scheer:* Jb. Kinderheilk. **102**, 93 (1923). — [21] *Heß* u. *Scheer:* Arch. Kinderheilk. **69**, 370 (1921). — [22] *Löwenberg:* Klin. Wschr. **7** (1928). — [23] *Ganter, van der Reis:* Dtsch. Arch. klin. Med. **137** (1921). — [24] *Malyoth:* Klin. Wschr. **1934**, H. 2, 51.

Basel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Freiburg i. Br.
[Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath*].)

Zur Frage der antianämischen Wirksamkeit von 1- und 2-wertigem Kupfer.

Von

R. Rohland.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 11. Juli 1934.)

Seitdem *Starkenstein* den grundsätzlichen Unterschied in der Wirkung des 2- und des 3-wertigen Eisens auf den anämischen Organismus nachgewiesen hat [1], ist die Frage nach der Wertigkeit der zur Behandlung verwendeten Schwermetalle aufgetaucht. Von den bisher untersuchten, Mangan, Kobalt, Nickel, Zink und Germanium, deren Atomgewichte sämtlich in der Nähe desjenigen des Eisens (55,8) oder des Kupfers (63,6) liegen, kommen mehrere in verschiedenen Oxydationsstufen vor. Ob diese unter sich wieder Wirkungsunterschiede zeigen, ist noch nicht bearbeitet.

Auf das Kupfer war man aufmerksam geworden, nachdem in mehreren Eisenpräparaten, die zur Bekämpfung der Blutarmut verwendet wurden, Verunreinigung mit Kupfer festgestellt wurde, nach dessen Entfernung das Präparat weniger wirksam schien [2]. Denselben Wirkungsverlust fand man bei Leberasche, wenn daraus das Kupfer entfernt wurde [3]. Man bestimmte den Kupfergehalt des Blutes und der Organe und beobachtete eine Verschiebung der Werte bei verschiedenen Erkrankungen [4]. Man entdeckte in einer großen Zahl von Nahrungsmitteln einen Vorrat von Kupfer. Schließlich wurde an verschiedenen Stellen experimentell ein rascherer Effekt der Eisentherapie bei Kupferzulage gefunden [5, 6, 7].

Meine Versuche schließen sich an die Arbeiten von *W. Heymann* [8] an der hiesigen Kinderklinik über Anämiebehandlung an und sollen der Klärung der Frage dienen, ob auch für Kupfer in seinen beiden Oxydationsstufen ähnliche Abweichungen festzustellen sind, wie beim Eisen.

Bei der Verwendung von einwertigem Kupfer machen sich zwei Schwierigkeiten bemerkbar: 1. Seine leichte Oxydabilität, 2. seine unmittelbare Wasserunlöslichkeit. Bei zweiwertigem Eisen, das ja ebenfalls sehr leicht in die höhere Oxydationsstufe übergeht, hat *Starkenstein* durch Zusatz von reduzierenden Mitteln, Zucker und Kohlensäure, die tiefere Wertigkeit gewährleistet (Ferrostabil). Wir haben uns damit begnügt, jedesmal kurz vor der Verfütterung den Metallzusatz frisch abzuwägen, haben damit allerdings auf eine ganz reinliche Scheidung der angestellten Fütterungsversuche verzichtet, da ein Teil des $Cu^{\cdot}$ zu $Cu^{\cdot\cdot}$ oxydiert wird.

Die zweite Schwierigkeit, die Wasserunlöslichkeit, ließ sich durch Herstellung eines löslichen Komplexsalzes umgehen, indem CuCl in Salzsäure gebracht und mit NaOH neutralisiert wurde. Das entstehende Na_3CuCl_4 fällt in Wasser nicht aus.

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Ratten, die nach *Waddel* und *Steenbock* durch ausschließliche Vollmilchkost von der Zeit der Entwöhnung, also etwa der 4. Woche, an, anämisch gemacht wurden [9]. Dadurch war einerseits der Verbrauch der Schwermetallreserven der jungen Tiere gesichert, andererseits die Zufuhr dieser Stoffe in der Nahrung auf ungenügende Mengen herabgesetzt. Die Milch erhielten wir von der gewöhnlichen Bezugsquelle, dem Freiburger Milchhof. Um jedoch eine Anreicherung von Metallen in ihr durch Berührung mit kupferhaltigen Gefäßen zu vermeiden, wurde sie in Glasgefäßen aufbewahrt. Aus demselben Grunde waren die Futternäpfe der Ratten aus Steingut. Die Tagesmenge richtete sich ganz nach dem Bedürfnis der Tiere. Als Käfige wurden Holzkisten mit häufig gewechseltem Torfstreuboden benutzt, wobei nebenbei ziemlich vollständiger Lichtabschluß entstand. Wöchentlich wurde Gewicht und Hämoglobin der Tiere bestimmt. Die anfänglich durchgeführte Zählung der Erythrocyten wurde nach einiger Zeit fallen gelassen, da sich außer dem typischen Bild einer sekundären Anämie nichts weiter ergab. Das Blut wurde durch Anschneiden der Schwanzspitze gewonnen und die Stelle nach der Entnahme jedesmal mit einem glühenden Eisen verschorft, um Nachblutung zu verhindern.

Die Hämoglobinanfangswerte stellten sich im Durchschnitt auf 110—120 *Sahli*-Einheiten, die Anfangsgewichte auf 40—60 g. Bis der gewünschte Tiefstand erreicht war, verstrichen 10—12 Wochen. Mit der Zugabe der Metallsalze zur Milch wurde begonnen bei Werten von 40—60 nach *Sahli*.

Zu dieser Anordnung war der Tierverbrauch ein sehr starker. Ausnahmslos litten die Ratten an Durchfall und viele starben schon bei einem Hämoglobin von 60—80. Da sie bis zum Beginn des therapeutischen Versuches zu dritt und viert in einem Käfig untergebracht waren, konnte es manchmal vorkommen, daß ein totes Tier von den überlebenden angefressen wurde, ehe es möglich war, den Kadaver zu entfernen. Regelmäßig war in solchen Fällen Leber, Milz und Gehirn verzehrt. Die auf diese Weise vorzeitig mit metallhaltiger Nahrung versorgten Tiere brauchten entweder viel länger, bis sie dieselben niedrigen Hämoglobinwerte erreichten, wie die einwandfrei ernährten, oder sie blieben bei 70—90 Hämoglobin stehen, ohne auch durch monatelange reine Milchkost wesentlich tiefer zu sinken.

Im therapeutischen Versuch wurden folgende Reihen nebeneinander geführt: 1. $CuCl_2 + FeCl_2$; 2. $CuCl + FeCl_2$; 3. $FeCl_2$; 4. Leerversuch.

Reihe 4 ließ sich bei den niederen Hämoglobinwerten nicht durchführen, da die Tiere bei weniger als 40 Hämoglobin unter rapidem Kräfteverfall eingingen. In der Dosierung der Metallzusätze richteten wir uns nach *Mitchel* und *Miller,* die für Ratten bei Kupferzulage von täglich 0,1—1,0 mg eine Eisenmenge von 0,25 mg pro die als optimal angeben; für Kupfer wählten wir den Mittelwert 0,5 mg. Um vergleichbare Resultate zu bekommen, wurden in Reihe 1, 2 und 3 gleiche Mengen $Fe^{\cdot\cdot}$, in 1 und 2 gleiche Mengen $Cu^{\cdot\cdot}$ bzw. $Cu^{\cdot}$ gegeben. Die Tiere erhielten die Salze in wenig Milch gelöst vor der gewöhnlichen Fütterungszeit; mit der Vollmilch wurde erst fortgefahren, wenn diese aufgenommen

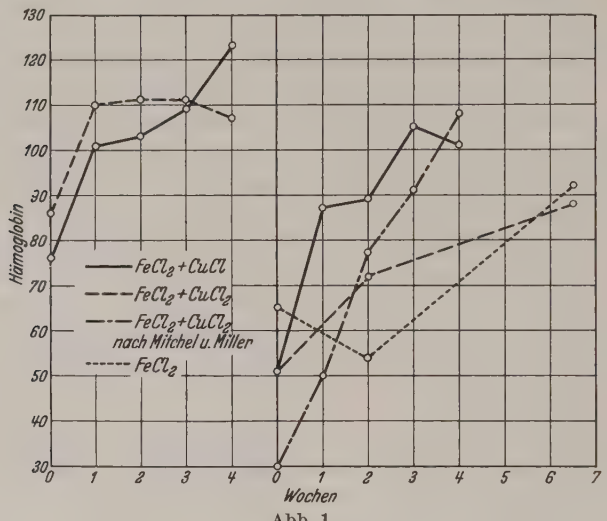


Abb. 1.

waren. Die Dauer der Versuche betrug bis zur Erreichung des Hämoglobintiefstandes durchschnittlich 10—12 Wochen, von da an bis zur Erholung 4 Wochen.

In der folgenden Zeichnung sind insgesamt 18 Tiere verwertet, wovon 2 $FeCl_2$, 5 $FeCl_2 + CuCl_2$, 11 $FeCl_2 + CuCl$ als Zulage bekamen. Die einzelnen Kurven sind Durchschnittswerte von Tieren des gleichen Wurfes, mit ungefähr gleichem Hämoglobin und unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten. Zur Vervollständigung des Bildes wurde eine Kurve von *Mitchel* und *Miller* miteingetragen, das Durchschnittsergebnis einer Fütterung von 92 Ratten mit $FeCl_2 + CuCl_2$ in ähnlichen Mengen.

Eine Aufzeichnung der Gewichtskontrollen erübrigte sich, da außer einem Sturz beim Zusatz der Metallsalze, der aber bald wieder eingeholt war, sich nichts Besonderes ergeben hatte. An sich waren die Tiere durch die einseitige Kost und die so leicht eintretenden Durchfälle stark

abgemagert, aber die Zunahme des Hämoglobins beschleunigte den Gewichtsansatz der Tiere nicht.

Nur der Übersichtlichkeit halber sind die Kurven auseinandergezeichnet. Bei höheren Hämoglobinwerten zeigt sich kaum ein Unterschied, bei niederem Hämoglobin fällt sofort auf, daß, wenn Eisen allein zugesetzt wurde, die Kurve zuerst sogar noch weiter sinkt, um erst später langsam zu steigen, während bei Kupferzulage der Anstieg sofort beginnt.

Soviel aus den wenigen verwertbaren Versuchen zu deuten ist, scheint einwertiges Kupfer einen noch rascheren Anstieg als zweiwertiges zu bewirken. Aber ein so augenfälliger Unterschied wie zwischen $Fe^{\cdot}$ und $Fe^{\cdot\cdot}$ ist beim Kupfer nicht zu bemerken.

Während beim Eisen die unwirksame Form die stabilere ist, geht das Kupfer immer leicht in eine sicher wirksame Form über.

Zusammenfassung.

An durch Milchkost blutarm gemachten Ratten konnte, was folgt, festgestellt werden: 1. Der raschere Erfolg der Eisentherapie bei Kupferzulage wurde bestätigt.

2. Über den Unterschied der beiden Kupferformen $Cu^{\cdot}$ und $Cu^{\cdot\cdot}$ in ihrer unterstützenden Wirkung läßt sich bis jetzt sagen, daß einwertiges Kupfer auf jeden Fall nicht schlechter wirkt als zweiwertiges. Zwischen ihnen besteht nicht der grundsätzliche Unterschied wie bei den beiden Eisenarten.

Bei niederem Hämoglobin scheint $Cu^{\cdot}$ das zweiwertige sogar noch zu übertreffen, während nach Anstieg des Hämoglobins die weitere Erholung parallel geht.

Literaturverzeichnis.

[1] *Starkenstein:* Klin. Wschr. **1928**, 5, 6. — [2] *Gorter:* Rev. pédiatr. **7** (1931). — [3] *Schulze:* Klin. Wschr. **1932**, 12. — [4] *Warburg* u. *Krebs:* Biochem. Z. **1927**, S. 143. — [5] *Mitchel* u. *Miller:* J. of biol. Chem. **92** (1931). — [6] *Underhill, Orten, Lewis:* J. of biol. Chem. **91** (1931). — [7] *Handowsky:* Klin. Wschr. **1932**, 23. — [8] *Heymann, W.:* Klin. Wschr. **1932**, 26. — [9] *Waddel, Steenbock, Elvehjem, Hart:* J. of biol. Chem. **77** (1928).

Weiteres Schrifttum s. auch bei *H. Finkelstein:* Kurse ärztl. Fortbildg **23**, H. 6 (1932).

Univ.-Kinderklinik Freiburg.

Die Entwicklung der Körperkraft bei der heranwachsenden Jugend. Ihre Vitalkapazität und Druckkraft.

Von

Prof. Dr. **Eugen Schlesinger**, Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 11. Juli 1934.)

Die Anregung zu einem systematischen Studium der Muskelkraft der Kinder und Jugendlichen entsprang dem Bestreben und fühlbaren Bedürfnis einer Vertiefung der Befunderhebung bei den an sich gesunden Menschen, welche der Fürsorgearzt aus den verschiedensten Anlässen zu untersuchen bekommt. Das erste Ergebnis nach dieser Richtung war die Stellung der *Konstitutionsdiagnose*, ausgehend von dem Habitus, von der Körperform, die zunächst eindrucksmäßig, intuitiv, visuell bestimmt wurde, weiter aber nach der variationsstatistischen Methode auf Grund der anthropometrischen Maßzahlen und ihrer Indices objektiv und exakt überprüft wurde [1]. Mit dieser Konstitutionsdiagnose wurde nicht nur eine Vereinfachung, sondern auch eine wesentliche Vertiefung der Aufnahme des Status praesens erzielt, indem sich mehr oder weniger enge Beziehungen zwischen dem formalen, morphologischen Befund des einzelnen Kindes und Jugendlichen und dem Gange seiner Entwicklung, seiner körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, ja auch zu seinem Charakter erkennen ließen, eben nach den Richtungen und Seiten, deren Komplex die „Konstitution" ausmacht.

In engem Zusammenhang mit der Konstitutionsdiagnose steht die Prüfung der Körperkraft. In zurückliegenden Jahrzehnten bemühte man sich, namentlich bei der Musterung der Rekruten und bei sportärztlichen Untersuchungen, aber auch bei Schulkindern [2], die Körperkraft des einzelnen Individuums durch *Zusammenfassung der gebräuchlichen Körpermaße* in Formeln der Leistungsfähigkeit zum Ausdruck zu bringen, und merkwürdigerweise kamen bei dieser Empirie die mathematisch am wenigsten befriedigenden Formeln, wie z. B. die von *Pignet*, den Erfahrungstatsachen am nächsten. Ist aber schon ganz allgemein der Wert solcher Formeln gerade als Ausdruck der körperlichen Leistungsfähigkeit fragwürdig, so ist dies ganz besonders im Kindesalter der Fall bei der großen Variabilität im Rhythmus des Wachstums und damit der Maßzahlen.

Es liegt bei den Schulkindern nahe, die beim verbindlichen Turnen und Sport erzielten Zensuren als Maßstab der körperlichen Tüchtigkeit und die bei gewissen Übungen erreichten Leistungen als Maßstab der Körperkraft zu nehmen. *Schiötz* [3] hat diese Richtung gefördert und

[1] *Schlesinger:* Erg. inn. Med. **45** (1933). — [2] *Guttmann:* Arch. Kinderheilk. **72** (1922). — [3] *Schiötz:* Sportliche Leistungsfähigkeit. Berlin: Weidmann 1929.

vertieft, indem er neben dem chronologischen Alter der Kinder auch den Stand der körperlichen Entwicklung auf Grund der Maßzahlen zu den Turnleistungen in Beziehung setzte. Aber bei letzteren spielen Muskelkraft, psychische und psychomotorische Qualitäten, dazu auch noch der Übungszuwachs, so eng ineinander, daß eine gesonderte Beurteilung dieser einzelnen Komponenten kaum möglich ist.

Im Rahmen von Massenuntersuchungen, bei der Prüfung mehr oder weniger langer Reihen von Personen, insbesondere Schulkindern und Jugendlichen, auf die Größe der Körperkraft des einzelnen, und weiterhin beim Studium des ganzen Komplexes der Fragen, die mit der Entwicklung der Körperkraft zusammenhängen, haben sich mir in jahrzehntelanger Beschäftigung bei den verschiedensten Anlässen der für- und vorsorgeärztlichen Tätigkeit, also im wesentlichen bei der Untersuchung gesunder Individuen, zwei Methoden aufs beste bewährt, die *Dynamometrie*, die direkte Messung der Muskelkraft, und zwar der Druckkraft der Hände, des Faustschlusses, mittels des *Collinschen Dynamometers*, und als indirekte Methode die Messung der *Vitalkapazität*, des Fassungsvermögens der Lungen, mittels des Spirometers, und zwar eines *Trockenspirometers* nach *Barnes* oder anderen. Von vorneherein kommen bei solchen Untersuchungen nur *experimentelle Kurzprüfungen* in Betracht, einfache, leicht faßliche, ohne großen Zeitaufwand auszuführende Meßmethoden, die aber doch konstante Ergebnisse von genügender Genauigkeit zeitigen müssen, um aus ihnen Schlüsse ziehen zu können.

Die *Spirometrie* hat bei uns namentlich in der *sportärztlichen* Praxis Eingang gefunden als eine Methode zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit, dies besonders nach den Veröffentlichungen von *Worringen*, dessen Skala der Durchschnittswerte der Vitalkapazität bei den verschiedenen Sportarten geradezu populär geworden ist. Der Nachweis regelmäßiger und bemerkenswerter Überlegenheit eifriger Turner und Sportler gerade hinsichtlich der Vitalkapazität gegenüber Personen, die den Leibesübungen fernblieben, ging dieser Wertschätzung der Methode als Maßstab der körperlichen Leistungsfähigkeit voraus. Etwa zu gleicher Zeit wurde bei uns, in Deutschland, die Vitalkapazität auch bei *anthropometrischen* Untersuchungen in den Kreis der Betrachtung und Studien gezogen und die Spirometrie den anderen biologischen und anthropometrischen Methoden zur Seite gestellt, so z. B. durch *Arnold*. Auch diese Studien wurden zuerst an Sportlern, an Teilnehmern turnerischer Wettkämpfe angestellt, weiterhin an Studenten der Hochschulen, gelegentlich ihrer verbindlichen körperlichen Untersuchung. Hierbei und ganz besonders bei dem Bestreben, mit der Bestimmung der Vitalkapazität einen Anhalt für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erhalten, drängte sich gleich von vorneherein und immer wieder die Einsicht auf, daß die Vitalkapazität kaum für sich allein, sondern immer nur in Zusammenhang mit anderen Körpermaßen ein zutreffendes Urteil

gestattet. Dadurch gewann das Studium der Beziehungen der Vitalkapazität zu den einzelnen biologischen Maßen besondere Bedeutung, und dieses erhielt neue Anregung durch die Aufdeckung enger *Korrelationen* zwischen Vitalkapazität und Körperoberfläche und Grundumsatz.

Zeitlich vor all diesen Untersuchungen und Untersuchungsrichtungen in Deutschland hat das Studium der Vitalkapazität namentlich in den Vereinigten Staaten eine große Verbreitung *am Krankenbett*, in der Klinik gefunden, bei Erkrankungen vor allem des Herzens, dann der Lungen, bei Emphysem und Asthma, und bei der Lungentuberkulose, wo bei der Kollapstherapie die Spirometrie ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel geworden ist. Auch aus diesen klinischen Untersuchungen amerikanischer Autoren ergab sich die Einbeziehung der Vitalkapazität in Formeln der Leistungsfähigkeit, die bei Erwachsenen wie Schulkindern Verwendung fanden, u. a. auch bei *anthropologischen* Studien.

Sehr viel weniger Untersuchungen liegen über die *Dynamometrie* vor, über die Messung der Druckkraft, so in der Sportmedizin, insbesondere der Sportphysiologie *(Bethe, Arnold)*, bei anthropometrischen und anthropologischen Studien, bei der ärztlichen Gutachtertätigkeit. Was die schulärztlichen Untersuchungen betrifft, so scheint sowohl die Vitalkapazität wie die Druckkraft um die Jahrhundertwende häufiger herangezogen worden zu sein als im letzten Jahrzehnt.

Es ist nicht zu bestreiten, daß die Bedeutung der Vitalkapazität früher überschätzt wurde; das zeigt schon die Wahl der Bezeichnung der Methode durch *Hutchinson* vor 100 Jahren, übrigens annähernd in derselben Zeit, als *Quetelet* als erster Daten über die Größe der Druck- und Zugkraft veröffentlichte. Physiologen üben an der Vitalkapazität eine scharfe Kritik, wenn z. B. *Rohrer* im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie sagt: „Der Bewegungsspielraum der Atmungsorgane hat so wenig unmittelbar vitale Bedeutung für den Organismus wie der maximale Bewegungsspielraum des Gangapparates; Gang und Atmung sind beide rhythmisch aus alternierenden Phasen zusammengesetzte Bewegungen, deren geringerer Bewegungsspielraum in weiten Grenzen durch eine erhöhte Tätigkeitsfrequenz ausgeglichen wird. Wichtiger als die maximale Schrittgröße und die vitale Kapazität ist die pro Minute zurückgelegte Wegstrecke und das Minutenvolumen, also die Kraft und Ausdauer der bewegenden Muskulatur bzw. die Feststellung der Leistungsgrenze der Atmung." Trotzdem kann und darf bei der Verwendung der Vitalkapazität als Maßstab der Leistungsfähigkeit daran festgehalten werden, daß eine Zunahme der Vitalkapazität eine sichere Gewähr dafür gibt, daß in der Zeiteinheit ein größeres Luftvolumen gewechselt werden kann.

Wenn das Verfahren der direkten Bestimmung der Muskelkraft mit dem *Collin*schen oder einem anderen Dynamometer nur so langsam und zögernd Eingang unter den ärztlichen Untersuchungsmethoden findet, so dürfte hieran vor allem eine Eigentümlichkeit der Untersuchungsergebnisse schuld sein, die gerade die kritischen Beobachter stutzig machen und von einer weiteren Verwendung der Methode abhalten kann: nämlich die *Labilität* und *Variabilität der Ergebnisse*, vor allem die Wahrnehmung, daß bei ein und derselben Person die Druckkraft innerhalb

kürzester Zeit, Tagen, ja Stunden, nicht unerheblich schwankt. Das ist darin begründet, daß am Dynamometer nicht nur die Muskelkraft als solche zum Ausdruck kommt, sondern auch der nervöse Anteil der Motorik, der *Ermüdungs- bzw. Erholungszustand*. Die hierdurch entstehenden Schwankungen lassen sich vergleichen mit den innerhalb kurzer Zeit zustande kommenden Schwankungen des Körpergewichts, nämlich jenen, die durch eine Änderung des Wassergehalts, z. B. infolge starken Schwitzens, bedingt sind. Ich benutzte mit Erfolg die Dynamometrie zu Messungen der Ermüdung bzw. Erholung älterer Schulkinder nach der Schulturnstunde, wobei die Deutung und Auswertung der Ergebnisse im genannten Sinne durch die Darlegung gleichlaufender Änderungen der Körpertemperatur, des Blutdruckes, der Pulsfrequenz sichergestellt werden konnte. In Berücksichtigung und unter Würdigung dieser Umstände ist bei der Vornahme der Dynamometrie auf die Gleichartigkeit der äußeren Umstände und der äußeren Verhältnisse der zu untersuchenden Personen sehr Bedacht zu nehmen. Bei der Spirometrie kommt dies alles lange nicht so sehr in Betracht.

Bei der Durchsicht der *Literatur* konnte ich aus den letzten 12 Jahren rund 80 Veröffentlichungen von etwa 75 Autoren bzw. Autorengemeinschaften zusammenstellen — übrigens ohne mit dieser Angabe auf Vollständigkeit Anspruch erheben zu wollen —, Arbeiten, deren Hauptgegenstand oder wesentlicher Bestandteil spirometrische Untersuchungen waren. Am Anfang dieser Periode handelt es sich fast ausschließlich um Veröffentlichungen aus den Vereinigten Staaten, und auch jetzt noch ist die diesbezügliche Literatur zu 40% amerikanisch, zu 30% deutsch; dazu kommen je 10% italienische und englische Autoren. Fast alle diese Arbeiten nehmen mehr oder weniger auf die physiologische Seite Bezug und berücksichtigen die *Korrelationen* zu den Körpermassen oder zu der Körperoberfläche. 20 Veröffentlichungen, im Literaturverzeichnis durch einen * hervorgehoben, betreffen vorwiegend *Kinder*, insbesondere Schulkinder und Jugendliche; die anderen beziehen sich, soweit es sich nicht um klinische Beobachtungen handelt, namentlich auf Turner und Studenten. Bei 7 Arbeiten sind *sportliche* Gesichtspunkte leitend, ebensooft *ethnographische* Fragen, 12 Autoren befassen sich mit dem Verhalten der Vitalkapazität bei *Herz- und Lungenkrankheiten*. Diesen 75 Veröffentlichungen über die Vitalkapazität stehen nur etwa 15 über das Verhalten der Druckkraft gegenüber; es ist kein Zufall, daß fast alle Autoren, die sich mit der Dynamometrie beschäftigten, an demselben Beobachtungsmaterial auch das Verhalten der Vitalkapazität studierten; die beiden funktionellen Prüfungen ergänzen sich gegenseitig. Einige Autoren haben, wie schon *Quetelet*, neben der Druckkraft auch die Zugkraft in den Kreis der Betrachtungen gezogen.

Methodik. Bei allen diesen funktionellen Prüfungen kommt es vor allem darauf an, daß nun auch wirklich an den Instrumenten *Höchstleistungen* erzielt werden,

daß sich die zu Untersuchenden um das Zustandekommen von Höchstleistungen alle Mühe geben. In dieser Hinsicht kommt der wettkampfähnliche Charakter der Dynamometrie und Spirometrie gerade bei den Reihenuntersuchungen von Schulkindern sehr zustatten. Bei diesen Reihenuntersuchungen, wo die Kinder ständig Vorbilder haben, führt in der Regel eine einmalige Prüfung am Spirometer, ein einmaliger Händedruck je rechts und links am Dynamometer zum Ziel. Bei mehreren unmittelbar hintereinander vorgenommenen Prüfungen der Druckkraft kommt weit eher die eintretende Ermüdung als etwa ein Übungszuwachs zum Ausdruck. Der untersuchende Arzt hat acht darauf zu geben, daß das Dynamometer von jedem Prüfling immer gleichmäßig gehandhabt wird, stehend, in Supinationsstellung der Hand, bei gestrecktem Arm, vor allem auch freihändig, nicht mit Aufstützung der Hand auf den Oberschenkel, was zu großen Fehlern führt. Für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 10—17 Jahren kann ein und dasselbe *Collin*sche Dynamometer mittlerer Größe benutzt werden; jüngere Kinder bedürfen eines kleineren Instrumentes; bei der vorliegenden Studie waren die jüngsten Kinder 8 Jahre alt. Die mit verschieden großen Dynamometern erzielten Werte können nicht ohne weiteres einander gleichgesetzt werden. Es empfiehlt sich, am *Collin*schen Dynamometer die erzielten Werte an der äußeren, größeren Skala, der échelle de traction, abzulesen und sie später auf die ein Drittel so großen Werte der échelle de pression umzurechnen.

Bei der Prüfung am Spirometer ist darauf zu achten, daß nach einer verstärkten Inspiration nur einmal, aber kräftig exspiriert wird. Die Trockenspirometer, die nach *Worringen* etwas niederere Werte liefern als die mit Wasser gefüllten Apparate, müssen wegen des Nachlassens der Elastizität des Gummisackes von Zeit zu Zeit nachgeprüft werden und sind nichts weniger als unbegrenzt haltbar; trotzdem verdienen sie wegen der leichteren Transportmöglichkeit den Vorzug.

Die Variation, die Korrelationen und Regressionen der Werte der Vitalkapazität und Druckkraft.

Die Variation. Von den absoluten Werten der Vitalkapazität und Druckkraft in den einzelnen Altersklassen interessiert zunächst die Streuung, die Festigkeit der Werte. Maßgebend für die Beurteilung der Größe der Variation, der „verhältnismäßigen Schwankung" *(Fechner)* sind vor allem die *Variationskoeffizienten*, die auf Grund der arithmetischen Mittelwerte (bei der Druckkraft auf Grund des dreifachen Mittelwertes, entsprechend der äußeren Skala des *Collin*schen Dynamometers [s. o. S. 554]) und der mittleren quadratischen Abweichung errechnet wurden (Tabelle 1 und 2). Erfahrungsgemäß *variieren im allgemeinen die Werte der Funktionen des Organismus*, die Werte der Tätigkeit der einzelnen Organe bzw. Organsysteme *erheblich stärker als diejenigen vom Bau des Körpers*, z. B. die Körpermaße; so auch hier, und zwar *variiert die Druckkraft durchweg noch stärker als die Vitalkapazität.* Ein Überblick (Tabelle 2) über die Variationskoeffizienten der Körpermaße und der funktionellen Eigenschaften in den einzelnen Altersklassen ergibt, daß die aus Länge und Gewicht nach der *Dubois*schen Formel [1] errechnete

[1] *Dubois* u. *E. F. Dubois:* Clinical calorimetry. Arch. int. Med. **15**, 868 (1915); **17**, 863 (1916): $G^{0{,}425} + L^{0{,}725} \times 71{,}84$ oder [log S.A. = 0,725 (log Höhe) + 0,425 (log Gewicht) + log 71,84]; die Logarithmentafel von *McCloy* [Arch. int. Med. **41**, 97 (1928)] erleichtert die Berechnung wesentlich.

Körperoberfläche den niedersten Variationskoeffizienten aufweist. In geringem Abstand folgt der Variationskoeffizient des Grundumsatzes, der nach den Tabellen von *Kestner* und *Knipping*[1] errechnet wurde. Kaum größer ist der Variationskoeffizient einer dritten, Länge und Gewicht umfassenden und arithmetisch einwandfrei aufgebauten Formel, des *Rohrer*schen Index der Körperfülle, den ich als Staturindex sehr schätze.

Tabelle 1. Vitalkapazität und Druckkraft vom 10.—17. Jahr.

Kinder aus der Volksschule bzw. Berufsschule									
		Vitalkapazität				Druckkraft			
Alter		M	σ*	v	m	M	σ*	v	m
10	Knaben	2080	3,28	15,7	0,245	16,2	8,51	19,1	0,634
13	„	2610	5,14	19,7	0,315	19,5	13,47	23,0	0,826
14	„	3040	7,31	22,4	0,600	21,5	15,11	23,3	1,238
15	„	3200	6,81	21,3	0,545	26,0	20,34	26,3	1,628
16	„	3600	7,24	20,1	0,467	30,3	21,82	24,0	1,410
17	„	3810	6,56	17,2	0,607	33,1	24,75	24,9	2,290
10	Mädchen	1920	2,97	15,4	0,195	14,4	8,11	18,8	0,533
13	„	2530	4,38	17,3	0,300	17,9	12,43	23,3	0,851

* σ, v und m der Druckkraft sind errechnet auf Grund von 3 M.

Tabelle 2. Die Variationskoeffizienten der physischen und somatischen Körpermaße.

Knaben und männliche Jugendliche															
Vitalkapazität		Druckkraft		Länge		Gewicht		Brustumfang		Brustspielbreite		Oberfläche		Grundumsatz	
ccm	v	kg	v	cm	v	kg	v	cm	v	cm	v	qdm	v	Cal	v
2130	15,4	16,4	19,1	139,2	4,13	33,3	17,0	64,0	6,64	6,3	26,0	115,9	3,58	1355	3,22
2610	19,7	19,5	23,0	150,1	4,83	41,3	16,3	69,8	6,85	7,5	20,3	130,7	3,26	1452	3,33
2840	21,2	21,7	23,3	153,3	5,65	43,2	16,9	70,5	6,74	7,5	23,3	142,0	3,08	1511	3,46
3200	21,3	25,7	26,3	159,0	6,39	48,4	18,9	73,2	8,01	7,7	23,2	145,3	4,02	1545	4,51
3600	20,1	30,0	24,0	163,2	4,96	52,9	15,7	77,0	7,14	8,0	21,9	159,2	2,84	1602	3,09
3810	17,2	32,7	24,9	165,1	5,07	55,3	15,4	78,5	6,88	8,1	24,4	161,5	2,77	1614	2,80

Aber auch in einer zweiten Gruppe körperlicher Eigenschaften, nämlich bei den einzelnen Körpermaßen, jedes für sich allein genommen, ist der Variationskoeffizient zuweilen nur wenig größer. So vor allem bei der Körperlänge. Etwas stärker variiert bereits der Brustumfang; ihm folgt erst in weitem Abstand das Körpergewicht, und noch größer ist der Variationskoeffizient der Brustspielbreite, der respiratorischen Exkursionsbreite, die bereits eine funktionelle Eigenschaft darstellt. Zwischen den Variationskoeffizienten dieser beiden letztgenannten Eigenschaften liegen diejenigen der Vitalkapazität und der Druckkraft,

[1] *Kestner* u. *Knipping:* Ernährung des Menschen. Berlin 1928.

wobei derjenige der Druckkraft noch deutlich größer ist als jener der Vitalkapazität. Beide werden aber, wie gesagt, noch überholt von dem Variationskoeffizienten der Brustspielbreite.

Die Variabilität aller körperlichen und funktionellen Eigenschaften ändert sich nicht unerheblich mit dem Lebensalter, und zwar ziemlich gleichmäßig bei den einzelnen Funktionen, so daß eine Gesetzmäßigkeit nicht zu verkennen ist. *Je jünger die Kinder, um so kleiner ist immer der Variationskoeffizient*; bei meinem Untersuchungsmaterial ergeben sich regelmäßig im 10. Lebensjahr sehr deutlich die niedersten Koeffizienten, und ebenso regelmäßig wird bei allen Eigenschaften *im 15. Lebensjahr der Höhepunkt der Variabilität* erreicht, um weiterhin wieder abzunehmen; doch ist im 17. Jahr, am Ende meiner Beobachtungsreihen, die Variation überall noch deutlich größer als im 10. Jahr, und erst bei den Studenten, um entsprechende Untersuchungen von *Rautmann* heranzuziehen, sind die Variationskoeffizienten im allgemeinen wieder etwas kleiner als bei meinen 10jährigen Schülern. Der Grund und die Erklärung für die Verschiedenheit der Größe der Variation in den verschiedenen Altersstufen der Kindheit und Jugend liegt klar zutage; sie ist bedingt durch die individuelle Verschiedenheit im Gange der körperlichen Entwicklung, insbesondere durch die Verschiedenheit des Zeitpunktes, in welchem die einzelnen Individuen in die mit einem starken Wachstumsantrieb einhergehende Präpubertät und Pubertät eintreten. Zahlreiche, teils endogen bedingte, ererbte, teils umweltbedingte, erworbene Umstände bewirken diese Verschiedenheit. Wenn erst einmal diese Periode vorübergehender, beträchtlicher Wachstumssteigerung von allen Individuen durchlaufen ist, wie bei den Studenten, dann kommt es wieder zu einer Sammlung und damit zu einer Verringerung der Variabilität.

Die Korrelationen. Fast alle Forscher hat beim Studium des Verhaltens der Vitalkapazität und der Druckkraft die Beziehung dieser beiden Funktionen zu den formalen Eigenschaften des Körpers interessiert, die Wechselbeziehungen zwischen den physiologischen, den physischen und den anatomischen Eigenschaften, die Frage der Korrelationen. Lassen sich doch die genannten Leistungen nur richtig beurteilen im Zusammenhang und bei gleichzeitiger Berücksichtigung der morphologischen Elemente. Die auf diese Weise gewonnenen relativen Werte erscheinen fast noch wichtiger als die absoluten. Der Grad der Engigkeit, der „Strammheit" der Korrelationen der Vitalkapazität zu Länge, Gewicht, Brustumfang, Brustspielbreite, schließlich auch zu Körperoberfläche und Grundumsatz wird in der Literatur erstaunlich verschieden beurteilt; über die Korrelationen der Druckkraft gibt es nur wenige Untersuchungen. Eine größere Gruppe namentlich amerikanischer Autoren (vgl. das Literaturverzeichnis) findet die engste Korrelation zwischen Vitalkapazität und *Körperlänge* oder auch zwischen

Vitalkapazität und Sitzhöhe bzw. Stammlänge, eine Ansicht, die schon der Begründer der Methode, *Hutchinson*, ausgesprochen hat. Eine zweite Gruppe findet die Korrelation zwischen Vitalkapazität und *Gewicht* enger als die zwischen Vitalkapazität und Länge, und hat aus Vitalkapazität und Gewicht Formeln zur Errechnung der Leistungsfähigkeit aufgestellt. Ich konnte bei früheren Untersuchungen kaum einen Unterschied in der Größe der Korrelation zwischen Vitalkapazität und Länge bzw. Gewicht herausfinden; vielmehr war die Ähnlichkeit noch um so größer, als hier wie dort bei den extremen Fällen, sowohl bei den besonders großen, hochaufgeschossenen Jugendlichen mit einseitigem, dysproportioniertem Längenwachstum bei zurückgebliebener Gewichtszunahme, wie auch bei den durch einen überstarken Fettansatz besonders schweren Individuen, die Gesetzmäßigkeit, die Geradlinigkeit der Korrelationskurven gestört war. *Sowohl jene mehr oder weniger asthenischen Jugendlichen wie diese Hyperpykniker bleiben hinsichtlich Vitalkapazität wie Druckkraft hinter ihren besser proportionierten, minder großen bzw. weniger schweren Altersgenossen zurück.*

Eine dritte, vielleicht die größte Gruppe von Autoren betont die engen Beziehungen der Vitalkapazität zu den *Brustmaßen*, vor allem zum Brustumfang, aber auch zu der Brustspielbreite. *Hutchinson* hat seinerzeit diesen Zusammenhang ausdrücklich abgelehnt, im Gegensatz zu *Wintrich*. In neuerer Zeit wird, auch wieder vor allem von amerikanischen Forschern, die enge Korrelation zwischen Vitalkapazität und *Körperoberfläche* betont, letztere errechnet nach verschiedenen Formeln aus Länge und Gewicht. Es handelt sich also letzten Endes um eine Kombination der Maße von Länge und Gewicht. Bei den engen Beziehungen der Körperoberfläche zur Atmung ist von vorneherein der Zusammenhang zwischen diesen beiden Funktionen naheliegend. In der gleichen Richtung bewegen sich die Untersuchungen über die Korrelation Vitalkapazität und *Grundumsatz*, wobei letzterer gleichfalls aus Länge und Gewicht errechnet wurde.

Am genauesten und einwandfreiesten wird die Größe der Korrelationen, wird der Korrelationskoeffizient und gleichzeitig auch der Regressionskoeffizient aus den Korrelationstafeln nach dem *Bravais*schen Verfahren errechnet. Nach diesem Verfahren haben *Rautmann* und seine Schüler bei einer größeren Zahl exakt meßbarer Eigenschaften, darunter auch der Vitalkapazität *(Rainoff)* die Korrelationen bestimmt und sind dabei namentlich auch durch die systematische Durchführung der Untersuchungen zu bemerkenswerten Ergebnissen gekommen. Die Bestimmtheit und Präzision der Resultate verfehlen nicht, Eindruck zu machen. Das *Bravais*sche Verfahren setzt aber mathematische Kenntnisse in einem Umfang voraus, wie sie dem Mediziner für gewöhnlich abgeht; so auch dem Verfasser der vorliegenden Studie.

Ich bin zur Bestimmung der Korrelationen in primitiver Weise von einer *graphischen Darstellung* ausgegangen und glaube auch damit zu richtigen Voraussetzungen wie auch durch Vergleiche der systematisch durchgeführten Untersuchungen zu Ergebnissen von ausreichender Genauigkeit gelangt zu sein.

Es wurden gegen 100 Verteilungstafeln angelegt, die sich je auf 100—260 Kinder bzw. Jugendliche gleichen Alters, gleichen Geschlechtes und möglichst gleicher sozialer Herkunft (aus gleichen Schulen), also jedesmal auf ein möglichst homogenes Material bezogen. Bei der Anlage der Tafeln wurden die Werte gleich reduziert, und zwar derart, daß sich jedesmal annähernd gleichviel horizontale und vertikale Rubriken ergaben. So wurden zu einer Rubrik zusammengefaßt 300 ccm Vitalkapazität; 3,3 kg Druckkraft; 5 cm Körperlänge; 5 kg Gewicht; 5 cm Brustumfang; 1 cm Brustspielbreite; 0,1 qm Körperoberfläche und 100 Calorien Grundumsatz.

Es wurde nun weiter, und das ist das wesentliche, eine mittlere Zone vollkommener, wenn auch nicht ausschließlich 100%iger Korrelation abgetrennt, ausgehend von der größten Häufigkeit bzw. dem arithmetischen Mittel, in einer Breite von 2 Rubriken, bzw. 1 ganzen und 2 halben Rubriken und geradlinig verlaufend in der Richtung der engsten Korrelation. Die Summe der außerhalb dieser Zone der engen Korrelationen gelegenen Fälle wurde zu der Gesamtzahl der Fälle in Beziehung gesetzt, wobei die um 2 oder gar 3 Rubriken von den Grenzlinien der Mittelzone abgelegenen Fälle doppelt bzw. dreifach in Anrechnung gebracht wurden. Natürlich lassen sich solche graphisch gewonnenen Korrelationskoeffizienten nicht ohne weiteres mit den nach der *Bravais*schen Methode errechneten Werten in Beziehung bringen; wohl aber gestatten sie bei systematischer Durchführung des Verfahrens untereinander Vergleiche, gegen die nichts einzuwenden sein dürfte.

Bei einem Überblick über die in den aufeinander folgenden Altersklassen gewonnenen Werte (Tabelle 3) läßt sich folgende Reihenfolge der Engigkeit der Korrelationen der Vitalkapazität und der Druckkraft aufstellen: *am engsten erweist sich durchschnittlich die Korrelation Vitalkapazität und Grundumsatz, dann diejenige zwischen Vitalkapazität und der* aus den gleichen Elementen errechneten *Körperoberfläche. Nur wenig lockerer sind die Beziehungen zwischen Vitalkapazität und Gewicht und zwischen Vitalkapazität und Brustumfang. Schon in etwas größerem Abstand folgt die Korrelation Vitalkapazität und Körperlänge. Am Ende der Reihe steht* in weitem Abstand von der vorletzten Stelle ausnahmslos *die Korrelation Vitalkapazität und Brustspielbreite.* Die Korrelationen der Druckkraft zu den ebengenannten Eigenschaften weist fast dieselbe Reihenfolge der Größe auf; daß hier die Oberfläche vor dem Grundumsatz zu stehen kommt, will nicht viel besagen. Immerhin ist aber die Verbundenheit zwischen der Druckkraft und den genannten untersuchten Eigenschaften lockerer als zwischen der Vitalkapazität und denselben Funktionen. Überhaupt ist die Gesetzmäßigkeit der Beziehungen zwischen der Druckkraft und den genannten Eigenschaften nicht so groß als wie bei der Vitalkapazität. Schließlich ist auch *die Korrelation Vitalkapazität und Druckkraft nicht besonders groß*, ja sie ist kleiner als alle angeführten Korrelationen mit Ausnahme jener der Brustspielbreite.

Tabelle 3. Die Korrelationen zwischen Vitalkapazität, Druckkraft und den Körpermaßen.

Alter	Verhältnis der „eng" korrelierten Fälle (s. o.) zur Gesamtzahl in Prozenten												
	Vk: Dk	Länge:		Gewicht:		Brust-umfang:		Brustspiel-breite:		Oberfläche:		Grund-umsatz:	
		Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
10	96	99	99	98	97	100	99	83	83	93	95	99	96
13	90	96	93	98	96	96	98	77	77	98	99	99	95
14	91	95	94	88	98	90	94	71	76	88	97	91	96
15	86	89	86	92	91	84	90	66	70	94	92	96	90
16	78	87	80	91	87	84	84	60	58	87	85	89	84
17	78	88	70	88	80	90	72	70	54	92	74	92	75

Die Engigkeit der Korrelationen nimmt in der Kindheit mit zunehmendem Alter sehr deutlich ab; im 10. Lebensjahr sind die Beziehungen durchweg viel enger als später. Nach dem 16. Jahr wird die Auflockerung besonders deutlich. All dies trifft für die Druckkraft in noch höherem Maße zu als für die Vitalkapazität. Bei all diesen Vergleichen untereinander tritt die Ähnlichkeit im Verhalten zwischen den Korrelationskoeffizienten und den Variationskoeffizienten deutlich zutage, ein deutlicher Hinweis auf die inneren Zusammenhänge.

Die Regressionen. Es bleibt noch das Verhalten der Regressionskoeffizienten zu besprechen. Was in der Literatur über die Größe der Regression der Vitalkapazität zu den Einheiten der einzelnen morphologischen Elemente angegeben ist, differiert wie bezüglich der Korrelationen in erstaunlich hohem Maße. Meine Ermittlungen nach dieser Richtung sind in der Tabelle 4 wiedergegeben. Es ergibt sich eine weitgehende Ähnlichkeit, geradezu eine Gleichartigkeit des Verhaltens zwischen den Skalen der Vitalkapazität und der Druckkraft. *Mit größter Regelmäßigkeit*, mit fast ausnahmsloser Gesetzmäßigkeit *vergrößert sich* bei meinem Untersuchungsmaterial vom 10.—17. Jahr *mit fortschreitendem Alter die Anzahl der Kubikzentimeter Vitalkapazität bzw. der Kilogramm Druckkraft, die in den einzelnen Jahren auf die Einheit der Länge, des Gewichts, des Brustumfanges und der Brustspielbreite, schließlich auch der Körperoberfläche und des Grundumsatzes kommen*, so daß sich hieraus zwingend der Schluß ergibt, *daß diese physischen Funktionen in der fortgeschrittenen Kindheit und in der Altersperiode der Jugendlichen in stärkerem Maße zunehmen als die formalen Eigenschaften*, dies trotz der allseitigen Wachstumssteigerung gerade in dieser Periode, nämlich in der Pubertät. Der relative jährliche Zuwachs an Vitalkapazität bzw. Druckkraft, bezogen auf den jährlichen Zuwachs an Länge, Gewicht usw., ist immer im 10—13. Jahr wesentlich kleiner als in den folgenden Jahren, um weiterhin von Jahr zu Jahr, bis etwa zum 16. Jahr zuzunehmen, dann wieder etwas zu sinken. Besonders regelmäßig erfolgt diese Zunahme des jährlichen Anstiegs bei der Regression Vitalkapazität zu Brustumfang; am wenigsten regelmäßig ist

sie bei der Regression Vitalkapazität zu Oberfläche. Bei der Druckkraft ist die Gesetzmäßigkeit in dieser Richtung womöglich noch größer als bei der Vitalkapazität.

Tabelle 4. Regressionskoeffizienten.

Es kommen auf

Alter	1 cm Länge		1 kg Gewicht		1 cm Brustumfang		1 cm Brustspielbreite		1 qdm Oberfläche		1 Cal Grundumsatz	
	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
10	15,3	0,12	64,0	0,50	33,3	0,26	338	2,6	17,8	0,14	1,52	0,012
13	17,4	0,13	63,2	0,48	37,4	0,28	348	2,6	20,3	0,15	1,83	0,014
14	18,5	0,14	65,7	0,50	40,3	0,30	379	2,9	21,4	0,16	2,01	0,015
15	20,1	0,16	66,1	0,53	43,7	0,35	415	3,6	21,6	0,17	2,15	0,016
16	22,1	0,18	68,0	0,56	46,7	0,39	450	3,7	23,4	0,19	2,32	0,019
17	23,1	0,20	68,3	0,60	48,5	0,42	470	4,1	23,5	0,20	2,36	0,020

Umgekehrt nimmt naturgemäß die Zahl der Einheiten von Länge, Gewicht usw., die auf die gleiche Zahl Vitalkapazität bzw. Druckkraft kommen, regelmäßig von Jahr zu Jahr ab; dies gilt sowohl für die Gesamtlänge, das Gesamtgewicht usw. wie auch hinsichtlich des jährlichen Zuwachses der einzelnen Maße. Unter diesen Umständen kommt den Durchschnittszahlen für die spätere Kindheit bzw. für das Alter der Jugendlichen nur eine beschränkte Bedeutung zu. Gleichwohl seien einige solcher Ermittlungen angeführt: Es kommen durchschnittlich vom 10.—17. Jahr auf 100 ccm Vitalkapazität 5,3 cm Länge, 1,5 kg Gewicht, 2,4 cm Brustumfang, 0,25 cm Brustspielbreite, 4,7 qdm Körperoberfläche und 50 Calorien Grundumsatz. Auf 3,3 kg Druckkraft kommen 22 cm Länge, 6,3 kg Gewicht, 10 cm Brustumfang, 1,07 cm Brustspielbreite, 19,7 qdm Oberfläche und 213 Calorien Grundumsatz.

Die Alterskurven der Vitalkapazität und Druckkraft und der Einfluß endogener Umstände auf die Entwicklung der Körperkraft der Kinder und Jugendlichen.

Die Alterskurven. Über die Größe der Vitalkapazität im Laufe der Kindheit brachten *Stewart* und *Sheets*, *Emerson* und *Green*, *Binet* und ich selbst tabellarische Angaben. Die Unterschiede in den Werten erklären sich zu einem guten Teil aus der Verschiedenartigkeit des Beobachtungsmaterials, auch der Altersberechnung u. a. Über die Ergebnisse der Dynamometrie in dieser Altersperiode liegen in der Literatur keine Angaben außer den meinigen (1927) vor.

Es lassen sich an den Jahreskurven der Vitalkapazität und Druckkraft leicht 3 Abschnitte unterscheiden, zunächst *eine Periode langsamer oder gar sehr langsamer Zunahme während der ganzen Kindheit* bis zum 13. Jahr, dann vom 13.—16. Jahr, *während der Pubertät eine sehr lebhafte Zunahme* mit dem Höhepunkt des Antriebs im 14. Jahr, schließlich bei den männlichen Jugendlichen eine 3. Periode vom 17. Jahr

ab, bei der Druckkraft erst etwas später einsetzend, mit zunächst noch lebhafter, dann *langsam nachlassender Zunahme*, während bei den Mädchen diese 3. Periode bereits fast einem *Stillstand* gleichkommt.

Die Beurteilung dieser Kurvenzüge der beiden Funktionen wird erleichtert und gefördert durch einen Vergleich mit den geläufigeren Wachstumskurven. Da ergibt sich die größte Ähnlichkeit mit dem Kurvenzug der nach *Dubois* errechneten Körperoberfläche. Gegenüber der Kurve des Gewichts, noch mehr derjenigen des Brustumfanges, ganz besonders aber gegenüber der Kurve der Körperlänge fällt vor allem die Verlangsamung, das Zögernde des Anstiegs während der Kindheit bis zur Pubertät auf. *Zu einer richtigen Entwicklung der Körperkraft kommt es eben erst gegen Ende der Kindheit.* — Der Pubertätsantrieb drückt sich an allen Kurven nahezu gleich stark aus; von der zeitlichen Verschiedenheit des Einsetzens der Steigerung bei den einzelnen Kurven wird unten (S. 562) die Rede sein. An dem 3. und letzten Abschnitt der Kurven wird die Verschiedenheit des Kurvenzugs zwischen den morphologischen und funktionellen Elementen sehr deutlich. Bei den ersteren, ganz besonders beim Längenwachstum, ist der rasche Nachlaß der Zunahme, der Auslauf des Wachstums sehr ausgesprochen, während die Druckkraft in dieser Periode zunächst noch weiterhin in kaum beschränktem Maße zunimmt und auch die Vitalkapazität in nur wenig verlangsamtem Tempo noch weiter anwächst. Erst einige Jahre später gehen auch sie deutlich in den Auslauf über. Beim weiblichen Geschlecht dagegen schließt sich das Verhalten der Vitalkapazität und Druckkraft mit seinem frühzeitigen Auslauf sehr viel mehr demjenigen des Wachstums an.

Es liegt nahe, ja es erscheint geradezu selbstverständlich, die Zunahme der Vitalkapazität und der Druckkraft in der Kindheit und Jugend mit dem Wachstum des Körpers in engen, ursächlichen Zusammenhang zu bringen und die Steigerung der Körperkraft direkt aus der morphologischen Entwicklung abzuleiten. Es muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß *die Kurven des Wachstums und der ebengenannten physischen Funktionen keineswegs einander parallel ziehen, vielmehr weitgehend unabhängig voneinander verlaufen.* So wurde oben (S. 559) gezeigt, daß in der untersuchten Altersperiode von 10—17 Jahren die Anzahl der Einheiten der Länge, des Gewichts, des Brustumfanges usw., welche auf die Einheiten der Vitalkapazität und Druckkraft kommen, in den aufeinander folgenden Altersklassen regelmäßig und stetig abnimmt, daß also die Vitalkapazität und Druckkraft deutlich stärker zunimmt als das Körperwachstum, und dies trifft selbst für die Periode erheblicher Wachstumssteigerung während der Pubertät zu. Auch noch in anderen Einzelheiten ergeben sich quantitative Verschiedenheiten zwischen Körperwachstum und Kraftzunahme. So markiert sich an der Kurve des Längenwachstums die Pubertätssteigerung, richtiger die

Präpubertätssteigerung, nach einem kurzen, vorangegangenen Nachlaß des Wachstums, besonders ausgesprochen während 2 Jahre, die des Gewichts etwas weniger deutlich über 3 Jahre; die Steigerung der Druckkraft aber zieht sich, zu gleicher Zeit einsetzend, über 4 Jahre hin; die der Vitalkapazität schließlich nimmt in dieser ganzen Periode ziemlich gleichmäßig sehr lebhaft zu. An einem nach gesundheitlichen Gesichtspunkten ausgesuchten Beobachtungsmaterial lassen sich diese Unterschiede besonders deutlich erkennen.

Einfluß der Pubertät. Ein besonders enger Zusammenhang der Leistungssteigerung besteht mit dem physiologischen Vorgang der Pubertät. Man kann ohne Übertreibung *die Zunahme der Körperkraft als die bemerkenswerteste sekundäre Erscheinung der Pubertät* betrachten. Sie ist jedenfalls bemerkenswerter als etwa die Änderung der Körperformen. Die Beziehungen zwischen Pubertät und Kraftzunahme lassen sich besonders gut bei den Mädchen studieren, wo die Entfaltung der Brustdrüsen leicht die verschiedenen Stadien der Pubertät unterscheiden läßt: 1. noch kein Anzeichen der Pubertät; 2. die Knospenbrust; 3. die reife Brust; 4. die eingetretene Menstruation. Dies letzte, maßgebliche Stadium schiebt sich bekanntlich zuweilen schon vor Vollendung des 3. Stadiums ein.

Tabelle 5. Die Vitalkapazität und Druckkraft während der Pubertät.

13jährige Volksschülerinnen			Lyzeistinnen									
	Vk	Dk	Alter	Vor der Pubertät		Präpubertät		Pubertät		Reife	
				Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
Vor der Pubertät	—	—	10	1800	13,5	1960	14,8	—	—	2250	18,0
Präpubertät . .	2200	14,0	11	1970	15,5	2200	16,7	2550	19,6	2670	23,3
Pubertät . . .	2500	17,7	12	2220	17,2	2430	18,2	2760	20,5	2870	21,5
Reife	2700	20,0	13	2100	17,9	2530	19,6	2800	22,9	2980	22,9

Nicht nur bei der Gruppierung ein und derselben Altersklasse von Schülerinnen nach diesen verschiedenen Stadien ihrer Pubertätsentwicklung, sondern auch bei einer noch erheblich weiter gehenden Differenzierung, nämlich wenn immer nur gleichaltrige Mädchen von gleich gutem allgemeinem Entwicklungszustand und aus derselben sozialen Umgebung einander gegenübergestellt werden, finden sich immer *mit größter Regelmäßigkeit deutlich höhere Durchschnittswerte der Vitalkapazität und Druckkraft bei den in der sexuellen Entwicklung fortgeschrittensten Mädchen* (Tabelle 6). Regelmäßig übertreffen an Körperkraft die Mädchen des 4. Stadiums die des 3., letztere wieder die des 2. Stadiums usw. So ist die Annahme eines direkten Einflusses der bei der Pubertät zur Entfaltung kommenden Hormone auf die Entwicklung der physischen Leistungsfähigkeit nicht abzulehnen; vielmehr ist sie wohl begründet.

Einfluß des allgemeinen Entwicklungszustandes. Noch größeren Einfluß freilich auf die Größe der Vitalkapazität und Druckkraft übt der

allgemeine Entwicklungszustand aus, das was in der Laiensprache als Konstitution bezeichnet wird. Ich habe bei der Untersuchung des Einflusses dieses Umstandes (Tabelle 6) 3 Grade des Entwicklungszustandes angenommen: 1. eine gute, altersgemäße Entwicklung, mit Einschluß der sehr guten, 2. ein mäßiger Rückstand hinter der Norm, hinter dem Durchschnitt, „gut bis mittelmäßig entwickelt", und 3. eine ausgesprochen rückständige, mittelmäßige oder gar dürftige Entwicklung. In diese 3 Gruppen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf Grund des visuellen Eindruckes, der subjektiven Beurteilung, in Verbindung mit den objektiven Maßzahlen der Länge und des Gewichts rubriziert. Bei der folgenden Betrachtung kommt indes nur eine Gegenüberstellung des 1. und 2. Grades in Betracht, da die Anzahl der ausgesprochen mittelmäßig und dürftig entwickelten Kinder und Jugendlichen bei meinem Material zu klein war, dazu noch der Befund zu wenig einheitlich, als daß sich hier bindende Schlüsse hätten ziehen lassen.

Tabelle 6. Einfluß des allgemeinen Entwicklungszustandes auf Vitalkapazität und Druckkraft.

Alter	Entwicklungszustand: sehr gut und gut		gut bis mittelmäßig		mäßig und dürftig		Entwicklungszustand: sehr gut und gut		gut bis mittelmäßig		mäßig und dürftig	
	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
	a) Oberrealschüler.						b) Lyzeistinnen und Oberrealschüler.					
10	2130	17,0	1960	15,4	1730	14,8	2000	15,0	1840	13,4	1570	12,2
11	2410	18,3	2490	18,4	2010	18,7	2240	17,6	2020	15,1	1800	13.2
12	2680	20,8	2440	18,1	2470	19,7	2580	19,7	2210	16,9	2030	15,4
13	2960	23,4	2710	21,7			2900	22,8	2650	20,2	2220	19,7
14	3430	30,3	3010	24,1	2700	26,3	3170	24,8	2920	23,1	2600	21,0
15	4230	35,9	3090	26,3	2880	22,7	3200	26,6	2960	25,7	2800	22,0
16	4350	39,0	3480	31,3			3230	26,8	3020	26,3	2740	21,7
17	4610	40,4	4270	36,3	4200	36,0	3340	30,4	3120	25,6	2800	28,3
18	4570	43,2	4600	42,3			3350	28,7	3030	24,1		
19	4600	41,2	3500	36,7			3450	29,9	3580	26,2	2500	19,3
	c) Volksschüler.						d) Volksschülerinnen.					
10	2110	16,1	1900	12,8			2380	16,5	1630	14,0	1400	9,3
11	2400	18,1	2350	15,6	2030	12,9	2140	17,2	1960	14,8	1870	14,2
12	2710	20,2	2510	18,7	1650	19,2	2260	16,4	2000	17,3	1650	11,8
13	2950	22,5	2700	20,9	2680	17,9	2700	21,1	2570	19,8	2400	16,7
14	3170	27,7	2300	23,0								
	e) 13jährige minderbemittelte Volksschüler und Volksschülerinnen.											
13	2780	21,2	2450	18,1	2150	15,0	2670	18,9	2440	17,0	2250	14,7
	f) Minderbemittelte Berufsschüler.											
14	3230	24,2	2730	20,9	2320	17,7						
15	3550	29,2	2880	21,8	2440	18,1						
16	3880	32,5	3270	26,4	2670	22,7						
17	4090	35,6	3390	29,1	2730	23,1						

Wie verhielt sich bei einem Vergleich der ersten mit der zweiten Gruppe der Rückstand in morphologischer Hinsicht gegenüber der Rückständigkeit der physischen Funktionen? Bei der kleineren Hälfte ist der morphologische Rückstand im ganzen deutlich größer als derjenige der Kraftentfaltung — als Maßstab diente jeweils der Jahreszuwachs —; hier war zum mindesten eine der geprüften funktionellen Eigenschaften, gewöhnlich die Druckkraft, verhältnismäßig nur wenig rückständig, aber auch die Vitalkapazität gewöhnlich weniger als Länge und Gewicht. Bei der anderen Hälfte, in der Mehrzahl der Fälle, blieb regelmäßig das Körpergewicht am stärksten hinter der Erwartung zurück, während sowohl die Körperlänge wie auch Vitalkapazität und Druckkraft einen annähernd gleich großen, mäßigen Rückstand aufwiesen. Häufig war die Druckkraft nur wenig rückständig. Eine Zusammenfassung des ganzen Ergebnisses besagt, daß *weitaus häufiger die morphologische Rückständigkeit, gemessen am Jahreszuwachs der einzelnen Komponenten, größer ist als diejenige der physischen Seite.* Dabei ist bei den jüngeren, mäßig entwickelten Schülern der Rückstand an Körperkraft im allgemeinen noch geringer als bei den herangewachsenen, körperlich zurückgebliebenen Jugendlichen. In der Adoleszenz kommt es aber bei nicht wenigen Individuen sowohl durch Nachwachstum zu einem sichtlichen Aufholen an Länge und Gewicht wie auch zu einem bemerkenswerten nachträglichen Zuwachs an Körperkraft.

Einfluß des Habitus. Die Beziehungen zwischen dem Körperbau und der Entwicklung der Körperkraft sind hiermit noch keineswegs erschöpft. Eingehende systematische Untersuchungen über den Habitus der Kinder und Jugendlichen als der Grundlage ihrer Konstitution, ihres gesamten konstitutionellen Verhaltens lassen durch ihre Gesetzmäßigkeit bemerkenswerte Unterschiede in der durchschnittlichen Größe der Vitalkapazität und Druckkraft bei den verschiedenen Habitusformen erkennen (Tabelle 7). Es wurde das ganze Beobachtungsmaterial auf Grund des subjektiven Eindrucks, noch mehr aber auf Grund exakter, objektiver Variationsstatistik (*Schlesinger*, 1933) in drei Habitusformen aufgeteilt: 1. der schlanke Typus, der leptosome, respiratorische *Sigauds*, der asthenische *Kretschmers*, mit langem Gesicht, langem Brustkorb, schlanken Gliedern, 2. die Mittelform, der mesosome, muskuläre, athletische Typus, wohlproportioniert, harmonisch gebaut und 3. der breite, gedrungene Typus, der eurysome, digestive, pyknische, mit breiter Brust, weichen Umrißformen, gut oder sehr gut genährt.

Bis zum 12. oder 13. Jahr ergeben sich wohl manche Unregelmäßigkeiten in der Aufeinanderfolge der Durchschnittswerte der Vitalkapazität und Druckkraft bei den einzelnen Habitusgruppen. Dann aber, mit Einsetzen der Pubertät, wo sich Muskulatur und Körperkraft energisch entwickeln (S. 562), ordnen sich die Werte zu wohlgefügten Reihen, derart, daß fast regelmäßig, nicht selten ausnahmslos mehrere Jahrgänge

Tabelle 7. Einfluß des Habitus und der Konstitutionsform auf Vitalkapazität und Druckkraft.

Alter	Schlank		Mittelform		Breit		Schlank		Mittelform		Breit	
	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
	a) Oberrealschüler.						b) Lyzeistinnen.					
10	1980	16,0	2000	16,0	2310	17,7	1880	14,3	1980	15,7	1940	14,5
11	2340	17,7	2430	18,6	2260	17,3	2040	15,5	2320	18,1	2170	17,4
12	2610	19,6	2590	20,0	2540	21,0	2350	17,4	2270	18,2	2910	23,2
13	3010	23,7	2830	24,0	2930	23,6	2540	21,0	2770	21,1	3040	24,6
14	3430	28,6	3240	28,6	3570	29,3	3050	24,2	3070	24,5	3350	25,9
15	3350	29,0	4050	34,0	4210	37,3	3060	25,1	3130	26,6	3290	27,1
16	3730	35,0	4250	38,7	4580	41,6	3100	25,4	3250	26,7	3250	27,1
17	4350	37,7	4560	40,6	4720	40,0	3120	27,5	3390	28,7	3270	30,6
18	4470	40,1	4550	41,3	4510	45,3	3570	26,9	3340	29,2	3170	28,4
19	4660	44,0	4540	39,3	4690	44,0	3600	28,9	3460	27,6	3340	30,5
	c) 13jährige minderbemittelte Volksschüler und Volksschülerinnen.											
13	2650	18,6	2660	19,8	2810	20,6	2570	16,2	2560	17,4	2620	19,7
	d) Minderbemittelte Berufsschüler.											
14	2870	21,5	2830	21,9	3000	24,2						
15	3090	23,6	3270	25,8	3360	30,7						
16	3530	27,9	3580	30,0	3880	34,4						
17	3660	30,7	3760	32,8	3970	36,0						

hintereinander, *der leptosome Typus die niedrigsten Durchschnittswerte der Vitalkapazität und Druckkraft aufweist, der eurysome die höchsten, während der mesosome, muskuläre Typus, die Mittelform, in der Mitte steht.* Es kommt also, zum mindesten von der Pubertät ab, in den einzelnen Altersklassen zu einem gesetzmäßigen Anstieg der Vitalkapazität und Druckkraft von den schlanken über die Mittelform zu den breit gebauten Knaben und Mädchen. Wiederholte Nachprüfungen, immer an großen Untersuchungsreihen, die geboten sind, da in der Literatur auch anders lautende Ergebnisse, gar entgegengesetzte *(Serebrowskaja, Atzeni)* niedergelegt sind, haben mich immer wieder zu demselben Resultat geführt. Die Ausnahmen von dieser Regel betreffen namentlich die breit gebauten, besonders stark genährten Hyperpykniker.

Einfluß der Umwelt und der sozialen Herkunft. Die eben skizzierten Unterschiede sind bedeutsam und kommen in Betracht bei einem vergleichenden Studium der Größe der Körperkraft bei Kindern aus verschiedener sozialer Herkunft. Die Kinder und Jugendlichen aus der großen Masse der Arbeiterbevölkerung, die Volks- und Berufsschüler, weisen geringere Durchschnittswerte an Vitalkapazität und Druckkraft auf als ihre Altersgenossen aus gehobener Umwelt, die Insassen der höheren Schulen (Tabelle 8). Dies trifft auch zu, ja es ist noch deutlicher, wenn hier wie dort ausgesuchte Kinder und Jugendliche von gleicher Körperverfassung, von gleichem Entwicklungszustand miteinander verglichen werden, z. B. Schüler, die bei den Reihenuntersuchungen hier

wie dort als gut bzw. als nur mäßig entwickelt beurteilt wurden. Es ergibt sich durchschnittlich ein Rückstand der Volksschüler an Körperkraft um $^1/_2$—$1^1/_2$ Jahreszuwachs, wobei die kleineren Zahlen mehr den Verhältnissen bei den jüngeren Schülern entsprechen, während die größeren Unterschiede sich vor allem auf die herangewachsenen Jugendlichen beziehen.

Tabelle 8. Vitalkapazität und Druckkraft bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedener sozialer Umwelt.

	Vitalkapazität			Druckkraft		
Alter	Oberreal-schüler	Mittel-schüler	Volks- und Berufs-schüler	Oberreal-schüler	Mittel-schüler	Volks- und Berufs-schüler
10	2050	2130	1900	16,3		
11	2370	2210	2330	18,0	15,7	15,8
12	2590	2590	2600	20,0	16,7	16,9
13	2910	3040	2880	23,8	19,7	19,7
14	3340	3300	3170	29,3	23,1	21,6
15	3960		3300	33,8	25,4	24,2
16	4200		3650	38,5		26,8
17	4550		3820	39,6		30,3
18	4520			42,4		35,6
19	4640			43,0		
Alter	Lyzeistinnen	Mittel-schülerinnen	Volks-schülerinnen	Lyzeistinnen	Mittel-schülerinnen	Volks-schülerinnen
10	1920	1970	1810	14,8	14,0	14,1
11	2160	2090	2120	16,7	15,6	16,3
12	2420	2320	2180	18,4	18,5	16,0
13	2810	2480	2590	22,2	21,3	19,0
14	3120	2960		24,6	24,9	
15	3170	3080		26,3	25,6	
16	3220			26,6		
17	3290			29,3		
18	3300			28,1		
19	3420			28,9		

Es möchte dieses Ergebnis fast selbstverständlich erscheinen. Wer aber mit diesem Gegenstand näher vertraut ist, erinnert sich, daß die Volksschüler der großstädtischen Bevölkerung mit ihrem durchschnittlich gedrungeneren Körperbau, ihrer stärkeren Breitenentwicklung im allgemeinen als kräftiger gebaut, als kräftiger gelten als ihre mehr in die Länge gewachsenen, nicht selten hochaufgeschossenen, schlanken, ja überschlanken Altersgenossen aus den höheren Schulen, den Gymnasien und Lyzeen, entsprechend einer sozial gehobeneren Bevölkerungsschicht. Das raschere Längenwachstum bei zurückbleibendem Massenwachstum der besser Situierten bedeute für sie nicht nur keinen Vorteil, sondern eben wegen seiner Einseitigkeit eher einen Nachteil *(v. Pfaundler)*. Für die verhältnismäßig seltenen, extrem gelegenen Fälle trifft dies zweifellos

zu; es wurde ja auch oben darauf hingewiesen (S. 557), daß die ausgesprochen überschlanken, dysproportionierten Kinder und Jugendlichen geringere Werte an Vitalkapazität und Druckkraft aufweisen als ihre besser proportionierten Altersgenossen. Aber für die große Masse der Kinder — für die herangewachsenen Jugendlichen trifft der eben angeführte morphologische Unterschied im Körperbau überhaupt nicht mehr zu —, ist die verhältnismäßig stärkere Breitenentwicklung, der im allgemeinen gedrungenere Körperbau nicht ausschlaggebend und maßgebend für eine durchschnittlich größere Kraftentwicklung, dies um so weniger, als ja, wie erwähnt, die Unterschiede in der Größe der Körperkraft bei den verschiedenen Habitustypen erst vom 13. Jahr ab den Charakter einer Gesetzmäßigkeit erhalten. Aber gerade in diesem Jahrgang verliert sich der Unterschied im Körperbau zwischen den besser Situierten und Minderbemittelten. Jedenfalls ist daran festzuhalten, daß *die vorliegenden direkten Untersuchungen der Körperkraft klar und eindeutig die physische Überlegenheit der Kinder und noch mehr der Jugendlichen aus den höheren Schulen über ihre Altersgenossen von gleichem Entwicklungszustand aus der Volks- und Berufsschule erkennen lassen.* Der skizzierte Unterschied im Körperbau der Kinder verschiedener sozialer Herkunft verliert damit allerdings an Bedeutung.

Von einer der Ursachen größerer Körperkraft bei den Gymnasiasten und Lyzeistinnen gegenüber den Volks- und Berufsschülern, nämlich der regelmäßigeren und stärkeren sportlichen Betätigung, wird unten (S. 570) noch zu sprechen sein. Bedeutsamer aber sind endogene, in der ererbten Anlage gegebene Umstände; trotzdem es sich, zum mindesten auf den ersten Blick, um einen äußerlichen Faktor, eben die Umwelt handelt, ist doch der langsamere Rhythmus im Wachstum wie in der gesamten Entwicklung, das spätere Einsetzen der Pubertät und des Pubertätsantriebs, wie auch schließlich das Nachwachstum in der Adoleszenz und anderes mehr in der Hauptsache auf ererbte Veranlagung zurückzuführen, wie ich dies an anderer Stelle dargetan habe.

Der Unterschied in der Kraftentwicklung zwischen Knaben und Mädchen. Schließlich ist noch ein höchst bedeutsamer Umstand auf formalem, morphologischem Gebiet zu besprechen, der große Unterschied in der Größe der Vitalkapazität und Druckkraft bei den beiden Geschlechtern. Das beträchtliche Zurückbleiben der Vitalkapazität beim Weibe gegenüber den beim männlichen Geschlecht ermittelten Werten ist bezüglich der Erwachsenen gut studiert; es wird dafür ein Verhältnis von 6,5—7—7,5 : 10 angegeben, Werte wie 3200 : 4300 ccm *(Worringen). Bei den Kindern und ganz besonders bei den jüngeren Kindern ist der Unterschied lange nicht so groß wie bei den Erwachsenen,* aber er besteht auch hier immer deutlich. Ich ermittelte für die Mädchen folgende Prozentzahlen der für ihre männlichen Altersgenossen gültigen Werte (Tabelle 9). Das Verhalten der Druckkraft deckt sich fast

vollkommen mit dem der Vitalkapazität. Bis zum 13. Jahr, also ziemlich weit in die beim weiblichen Geschlecht früh einsetzende Pubertät hinein, bleiben die Mädchen ziemlich gleichmäßig, und zwar um nur wenig, etwa um 7%, hinter den Knaben an Vitalkapazität und Druckkraft zurück; dann aber, wenn auch die Knaben in die Pubertät eintreten, wird der Unterschied rasch größer; er steigt auf 20—25% bei der Vitalkapazität, gar auf 33% bei der Druckkraft an und erreicht damit eine Größe, wie sie annähernd auch für die Erwachsenen zutrifft.

Man hat geglaubt, diese Unterschiede in der Kraftentfaltung, das Zurückbleiben des weiblichen Geschlechts hinter dem männlichen hinsichtlich der Körperkraft, auf die Wachstumsunterschiede, auf die kleinere Statur, auf das Zurückbleiben aller Körpermaße bei den Mädchen zurückführen zu können. Insbesondere wurde für die Vitalkapazität speziell der Unterschied in der Größe der Körperoberfläche herangezogen. Tatsächlich trifft der Vergleich für das Kindesalter etwa bis zum 10. Jahr annähernd zu, indem die Mädchen hinter den gleichaltrigen Knaben an Länge, Gewicht, Brustumfang ungefähr um denselben Bruchteil zurückbleiben wie an Vitalkapazität und Druckkraft. Aber schon in der Präpubertät und erst recht auf der Höhe der Pubertät liegen die Verhältnisse vollkommen anders. Die 10—11jährigen Mädchen holen die Knaben an Wuchs ein, überholen sie auch bald nicht unbedeutend, wenn auch nur vorübergehend. Aber trotzdem bleiben sie immer bezüglich Vitalkapazität und Druckkraft hinter ihren männlichen Altersgenossen zurück. Und weiterhin wird der Unterschied in der Kraftentwicklung erheblich größer als derjenige im Wachstum. Es müssen also andere Umstände als die rein körperliche Entwicklung der Körperkraft maßgebend sein. Es wäre verfehlt, die Ursache für die Verschiedenheit in ektogenen Umständen, in der Umwelt, in den Lebensverhältnissen, in einer geringeren körperlichen Betätigung zu suchen. Man könnte bei den jugendlichen Mädchen an die geringere sportliche Betätigung denken, bei dem großen Einfluß von Turnen und Sport auf die Größe von Vitalkapazität und Druckkraft. Aber gerade die älteren Schülerinnen, auf die sich meine Tabellen beziehen, waren sportlich besonders gut durchgebildet. *Das Zurückbleiben der Körperkraft der Mädchen ist eine endogene, in der Anlage bedingte, ererbte Eigentümlichkeit des weiblichen Geschlechts, die schon in der Kindheit zutage tritt wie Einzelheiten des Habitus, und die bereits am Ende der Pubertät ein Ausmaß erreicht, wie es für die*

Tabelle 9. Verhältnis der Werte der Vitalkapazität und Druckkraft bei den Mädchen zu denen der Knaben, diese = 100 angesetzt.

Alter	Vk	Dk
10—13	96—93	93—91
14	94	84
15	80	78
16	76	70
17	73	70
18	73	66
19	73	66

Erwachsenen Geltung hat. Die geringere Kraftentfaltung läßt sich nicht oder nur teilweise durch die kleinere Statur erklären.

Es ist bemerkenswert und eindrucksvoll, wie bei den Mädchen nach der Pubertät die Körperkraft nur mehr so wenig zunimmt, vielfach geradezu auffallend wenig, und wie auch in der Adolescenz nur mehr ein geringer Zuwachs statthat, so ganz anders als bei den männlichen Jugendlichen. Wie die Mädchen im Wachstum, in den Körperformen rascher reifen, so kommen sie auch in der Entwicklung der physischen Kräfte rascher und früher dem Endergebnis nahe.

Körperkraft und Intelligenz.

Zu einer Zeit, wo die ganzheitliche Erfassung der Persönlichkeit, die psychophysische Einheit des Individuums in der Individualforschung im Vordergrund steht, sind naturgemäß von besonderem Interesse die Beziehungen zwischen Körper und Geist, im vorliegenden Falle die Beziehungen zwischen Körperkraft und Intelligenz. Zu Untersuchungen nach dieser Richtung war das vorliegende Beobachtungsmaterial aus höheren Knaben- und Mädchenschulen wohl geeignet. Drei Wege wurden eingeschlagen: 1. Es wurden im Hinblick auf die Repetenten an den höheren Schulen die Durchschnittswerte der Vitalkapazität und Druckkraft bei den gleichaltrigen, aber bis zu verschiedenen Klassen fortgeschrittenen Schülern und Schülerinnen in Vergleich gesetzt; 2. es wurden bei gleichaltrigen und gleich gut entwickelten Schülern und Schülerinnen die Durchschnittswerte ihrer Vitalkapazität und Druckkraft einerseits von Kindern mit guten Leistungen in den wissenschaftlichen Schulfächern, andererseits von solchen mit ungenügenden Schulleistungen einander gegenübergestellt, und 3. wurden bei den Schülern und Schülerinnen derselben Altersklassen mit hohen bzw. niederen Werten der Vitalkapazität und Druckkraft die durchschnittlichen Leistungen in den wissenschaftlichen Fächern ermittelt und verglichen.

Das Ergebnis dieser genauen Untersuchungen entsprach nicht den gehegten Erwartungen. Während bei anderer Gelegenheit, bei früheren Studien an demselben Beobachtungsmaterial, *ziemlich deutliche Zusammenhänge zwischen dem allgemeinen Entwicklungszustand und der Begabung* festgestellt werden konnten, waren bei dieser enger gefaßten *Relation, Körperkraft : Schulwissen, gesetzmäßige Beziehungen höchstens angedeutet.* Noch am deutlichsten war, daß unter den Schülern und Schülerinnen der gleichen Altersklassen diejenigen, die bereits in eine höhere Schulklasse aufgestiegen waren und dementsprechend — trotz mancher naheliegenden Einschränkung — im allgemeinen als intellektuell fortgeschrittener betrachtet werden konnten, auch öfters höhere Durchschnittswerte an Vitalkapazität und Druckkraft aufwiesen, als daß das Gegenteil der Fall war. Ausführliche Tabellen und Einzelheiten gelangen an anderer Stelle zur Veröffentlichung.

Bei dem zweiten, oben skizzierten Vorgehen, bei einer Gruppierung der gleichalterigen und gleich gut entwickelten Schüler und Schülerinnen ein und derselben höheren oder Mittelschule nach ihren Zensuren in den wissenschaftlichen Fächern schart sich die große Masse der Kinder und Jugendlichen um die Durchschnittsleistung genügend. Diese Mehrheit wurde bei der folgenden Betrachtung ausgeschieden, so daß sich nur sozusagen die Extremen gegenüberstanden, die Schulkinder mit guten und fast guten Leistungen, 90 Knaben, 80 Mädchen, und solche mit der Durchschnittsnote ungenügend, 70 Schüler, 57 Schülerinnen. Bei diesem Vorgehen ließen sich wohl hinsichtlich des allgemeinen Entwicklungszustandes deutliche Unterschiede erkennen: Von den Schülern mit guten Leistungen waren 87% gut entwickelt, 13% mittelmäßig, 5% dürftig; von den ungenügenden Schülern 70, 18, 12%. Aber hinsichtlich ihrer Leistungen am Spirometer und Dynamometer war der Unterschied zwischen guten und schlechten Schülern nur gering; in beiden Gruppen überwogen weitaus diejenigen mit durchschnittlichen Kraftleistungen, und von den übrigen ragten in beiden Gruppen ebenso viele über den Durchschnitt hinaus, als dahinter zurückblieben.

Noch weniger ergab sich ein positiver Unterschied in den wissenschaftlichen Leistungen bei den gleichalterigen Schülern mit hohen bzw. mit niederen Werten der Vitalkapazität und Druckkraft. Das Ergebnis widersprach häufiger den gehegten Erwartungen, als daß es ihnen entsprach.

So ist zusammenfassend das negative Ergebnis dieser Untersuchungen mehr zu betonen als das positive. Es ließen sich bei den Schulkindern zwischen der Entwicklung der Körperkraft und den Fortschritten der Intelligenz keine engen Beziehungen feststellen. Weitere Forschungen sind im Gange. — Es sei noch bemerkt, daß bei spirometrischen Untersuchungen *Mumford* und *Sommerville* zu nicht wesentlich anderen Ergebnissen gelangten.

Körperkraft und sportliche Betätigung bei Kindern und Jugendlichen.

Nach der vorangegangenen Besprechung der nicht kleinen Reihe von endogenen, ererbten, in der angeborenen Veranlagung gelegenen Faktoren, die auf die Entwicklung der Körperkraft von Einfluß sind, bleibt noch zu untersuchen, ob und durch welche ektogene, umweltbedingte und als solche veränderliche Umstände die Entwicklung der physischen Kräfte beeinflußt werden kann. Die Bedeutung des sozialen Milieus, der Umwelt, der Herkunft des Individuums aus einer gehobenen oder unteren Bevölkerungsschicht wurde bewußt schon oben (S. 565) bei jenen endogenen Umständen, zugleich auch im Hinblick auf den Einfluß der Körperform, des Habitus, ausführlich besprochen. Es ließ sich mit Sicherheit ein bedeutender Unterschied in den Durchschnittswerten der Vitalkapazität und Druckkraft zwischen den Schülern und Schülerinnen der Volks- und Berufsschule und den Kindern und Jugendlichen der mittleren und höheren Schulen zu Gunsten der letzteren feststellen.

Es bleibt noch ein anderer, rein äußerlicher, für die Entwicklung der Körperkraft höchst bedeutsamer Umstand zu erörtern, der Einfluß turnerischer und sportlicher Betätigung. Eine lange Reihe von Autoren,

Schenk, *Ewig*, *Huntemüller*, *Worringen*, *Schmith*, *Wachholder*, *Büsing*, *Hoske*, *Arnold* u. a. hat bei Erwachsenen auf die starke Beeinflussung der Vitalkapazität durch eifrigen Sport hingewiesen, auf die Überlegenheit der Sportler nach dieser Richtung, auf die Verwendung der Spirometrie als einen Maßstab für die sportliche Leistungsfähigkeit, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß es beim Sport nicht nur auf die absolute oder relative Größe der Vitalkapazität — relativ zu den Körpermaßen — sondern auch darauf ankommt, wie der Sportler diese auszunützen versteht. Ich habe schon früher (1927) diese Verhältnisse bei Schulkindern und Jugendlichen untersucht und kann jetzt auf Grund neuer systematischer Untersuchungen die früheren Erfahrungen erweitern.

Tabelle 10. Einfluß von Turnen und Sport auf Vitalkapazität und Druckkraft [1].

13jährige Kinder mit guten und mäßigen Leistungen im Turnen.

Turnleistung	Volksschüler		Realschüler		Volksschülerinnen		Lyzeistinnen	
	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk	Vk	Dk
Gut . . .	2800	20	3120	30	2480	19	2600	23
Mäßig . .	2650	17	2800	27	2390	17	2500	21

Es wurden 1. aus höheren Knaben- und Mädchenschulen die Schüler und Schülerinnen mit den Turnnoten sehr gut und gut ihren Mitschülern mit nur mäßigen Turnleistungen gegenübergestellt (Tabelle 10), und 2. wurden zu demselben Zweck an einer Berufsschule diejenigen Jugendlichen ausgesondert, welche in einem organisierten Sportverein regelmäßig, auch während des Winters, sich sportlich betätigten — es waren ihrer durchschnittlich 42% der Gesamtheit — und mit dem Durchschnitt ihrer Altersgenossen verglichen [1]. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen sind mehrere Gesetzmäßigkeiten hervorzuheben: *Die Unterschiede in den Durchschnittswerten der Vitalkapazität und Druckkraft zwischen guten und nur mäßigen Turnern und Turnerinnen, zwischen sporttreibenden und sportmeidenden Jugendlichen werden von Jahr zu Jahr größer.* Bei den 10jährigen und selbst noch bei den 13jährigen Kindern sind die Unterschiede noch nicht durchaus regelmäßig; weiterhin aber nimmt die Überlegenheit der einen über die anderen rasch und stark zu, besonders bei der Druckkraft, bis zum 17. Jahr, wo der Einfluß der sportlichen Betätigung auf die Entfaltung der physischen Kräfte verwischt wird durch einen neuen Faktor, durch die berufliche, werktätige Handarbeit in ihren verschiedenen Ausmaßen.

Noch bedeutsamer ist ein anderer Befund bei den Kindern und Jugendlichen: *Bei keinem Körpermaß und nach keiner anderen Richtung*

[1] Weitere ausführliche Tabellen in Arch. Kinderheilk. **82**, 39 (1927) und **92**, 193 (1931).

zeigt sich die Überlegenheit und Überwertigkeit der sporttüchtigen Kinder und der sporteifrigen Jugendlichen in dem Ausmaß wie bei der Vitalkapazitität und Druckkraft. Die Förderung des Längenwachstums durch den Sport ist nur unbedeutend und beschränkt sich auf die Periode der Pubertät. Größer ist schon der Vorsprung in der Gewichtszunahme, im wesentlichen eine Folge der Anregung des Stoffwechsels. Noch deutlicher ist die Zunahme des Brustumfanges und der Brustspielbreite. Aber alle diese Auswirkungen in morphologischer Hinsicht sind nicht so groß und so regelmäßig wie die Beeinflussung der physischen Funktionen. Der Vorsprung guter Turner und eifriger Sportler an Vitalkapazität beträgt bei Schulkindern und Jugendlichen etwa 5—10%, an Druckkraft 8—10% des Gesamtmaßes. Der Vorsprung ist nicht nur groß, er ist auch durch die Regelmäßigkeit des Befunds ausgezeichnet. Man erkennt bald bei Untersuchungen über die Auswirkung der sportlichen Betätigung bei Jugendlichen, daß man mit der Prüfung der Vitalkapazität und Druckkraft dem Kernpunkt des Fortschrittes nahe kommt. Noch größere Fortschritte werden beim ausgesprochenen Training gezeitigt; ein solches kommt aber bei Schulkindern und jüngeren Jugendlichen noch nicht in Betracht.

Die Bedeutung der systematischen Prüfung der Körperkraft bei der ärztlichen Überwachung der Jugend.

Aus den zuletzt besprochenen Untersuchungen ergeben sich ohne weiteres für die Praxis zu ziehende Schlußfolgerungen. Die bedeutende Förderung der Körperkraft durch die Leibesübungen, die sich gerade nach dieser Richtung stärker auswirken als an irgendeiner anderen, objektiv meßbaren Eigenschaft, weist eindeutig und entschieden auf die Notwendigkeit und den Nutzen einer eifrigen Pflege des Turnens und Sportes seitens der Kinder und Jugendlichen — wie bei den Erwachsenen — hin. Alte Empirie wird durch die experimentellen Untersuchungen auf eine wissenschaftlich gesicherte Grundlage gestellt. Andererseits ist in fortlaufenden Kraftmessungen die Möglichkeit gegeben, die Zunahme der Körperkraft beim Sport in einer direkten, exakten, objektiven Weise zur Darstellung zu bringen.

Dies führt über zur Hauptbedeutung der Spirometrie und Dynamometrie; *die Vitalkapazität und Druckkraft geben uns einen Maßstab ab für die körperliche Leistungsfähigkeit*; der Nutzen solcher Messungen liegt klar zutage. Die seit langem üblichen anthropometrischen Untersuchungen, die Längenmessung, die Wägung, die Bestimmung der Brustmaße und anderes, erfahren durch die exakte Bestimmung der Vitalkapazität und Druckkraft als Maße und als Ausdruck der körperlichen Leistungsfähigkeit eine wertvolle Ergänzung und Erweiterung; *es bedeutet bei solchen Untersuchungen einen wesentlichen Fortschritt, wenn den formalen Maßen die Prüfung wichtiger funktioneller Eigenschaften angereiht wird.*

Ja bei nicht wenigen Anlässen der ärztlichen Überwachung und Betreuung wird mit der Prüfung der Körperkraft und ihrer Zunahme der *Kernpunkt*, auf den es ankommt, mehr getroffen als mit dem Meßband und der Waage.

Als Beispiel hierfür sei die Beobachtung und Festlegung der körperlichen Fortschritte herausgegriffen, welche von den Kindern und Jugendlichen während der Ferien, bei privaten Reisen oder in Heimen oder in den heute so beliebten Lagern, erzielt wurden. Wie oft, namentlich in heißen Sommermonaten, ergibt sich da nach dem Ferienaufenthalt anstatt der zum mindesten von den Eltern erhofften Gewichtszunahme eine Gewichtsabnahme, ein Ergebnis, das in Widerspruch zu stehen scheint mit dem prächtigen Aussehen, mit dem lebensfrohen Gebaren der Kinder. Die Bestimmung der Vitalkapazität und Druckkraft läßt aber in solchen Fällen gewöhnlich eine mehr oder minder große Zunahme nicht vermissen; der Anstieg der Druckkraft ist besonders groß, wenn sich die Zunahme der Körperkraft zu dem Faktor des Ausgeruhtseins, der reinen Erholung, hinzuaddiert. Ich konnte namentlich mit Hilfe der genannten Funktionsprüfungen in ausgedehnten Untersuchungsreihen geradezu eine Skala des Erfolgs der Ferien, je nach dem, wie sie verbracht und ausgenutzt wurden, aufstellen.

Es ist also mit Nachdruck auf die Bedeutung und den Fortschritt hinzuweisen, der darin liegt und damit gegeben ist, wenn bei ärztlichen Untersuchungen an sich gesunder Individuen, Erwachsener wie Kinder, ganz besonders aber bei der herangewachsenen Jugend, die üblichen Messungen von Länge, Gewicht, Brustumfang und anderes, durch funktionelle Prüfungen, durch Festlegung der Körperkraft, ergänzt, vervollständigt, bereichert werden.

Die sozusagen experimentellen *Kurzprüfungen* gliedern sich auch hinsichtlich des erforderlichen Zeitaufwands, des notwendigen Instrumentariums, der intellektuellen Anforderungen an die Kinder, kurz hinsichtlich der ganzen Methodik an die traditionellen anthropometrischen Untersuchungen harmonisch an, ohne den gewohnten sachlichen und zeitlichen Rahmen derselben zu sprengen. Wenn sich der Untersucher erst einmal gründlich mit der Methode vertraut gemacht und sich in die Beurteilung der Ergebnisse eingearbeitet hat — eine unerläßliche, aber selbstverständliche Voraussetzung —, kann es nicht daran fehlen, daß er diese funktionellen Prüfungen als ein weiteres wertvolles Hilfsmittel zur Beurteilung des Zustandes der zu untersuchenden Personen schätzen lernt.

Zusammenfassung.

1. Die Vitalkapazität und die Druckkraft sind geeignete Maßstäbe der Körperkraft.

2. Die Vitalkapazität und Druckkraft *variieren* wie die meisten funktionellen Eigenschaften des Organismus stärker als die morpho-

logischen Werte der Körpermaße. Die Variabilität der Druckkraft ist noch größer als die der Vitalkapazität. Je jünger die Kinder sind, um so kleiner ist der Variationskoeffizient; im 15. Lebensjahr (Pubertät) ist er am größten.

3. Von den *Korrelationen* zwischen Vitalkapazität und Druckkraft einerseits und den Körpermaßen andererseits ist in den aufeinander folgenden Jahrgängen im allgemeinen am größten und engsten diejenige zur Körperoberfläche (errechnet nach *Dubois*) und zum Grundumsatz (nach *Kestner* und *Knipping*). Es folgen die Korrelationen zum Gewicht und Brustumfang, dann in einigem Abstand zur Körperlänge, schließlich in weiterem Abstand zur Brustspielbreite. Die Korrelation Vitalkapazität zu Druckkraft ist nicht eng, trotz weitgehenden Ähnlichkeiten im Verhalten der beiden Funktionen. Aus den Korrelationstafeln ist ersichtlich, daß sowohl die hochaufgeschossenen, überschlanken, wie die überfetten Kinder hinter ihren besser proportionierten, minder großen bzw. weniger schweren Altersgenossen an Vitalkapazität und Druckkraft zurückbleiben. Die Engigkeit der Korrelationen nimmt während der Kindheit mit zunehmendem Alter ab.

4. Aus den *Regressionskoeffizienten* ergibt sich, daß die Vitalkapazität und Druckkraft in der fortgeschrittenen Kindheit bis zur Adoleszenz in stärkerem Maße zunehmen als die morphologischen Werte der Länge, des Gewichts, des Brustumfanges.

5. Die Kurven des *Wachstums* und der Vitalkapazität und Druckkraft ziehen im Laufe der Jahre keineswegs miteinander parallel, sondern verlaufen weitgehend unabhängig voneinander. Während der eigentlichen Kindheit nimmt die Körperkraft nur langsam oder gar sehr langsam zu. Dann, in der Pubertät, erfolgt, wie betont, eine sehr lebhafte Zunahme, der bei den Mädchen fast ein Stillstand folgt, während die männlichen Jugendlichen auch noch weiterhin erheblich an Kraft zunehmen.

6. Ein besonders enger Zusammenhang der körperlichen Leistungssteigerung besteht mit dem Vorgang der *Pubertät* und deren einzelnen Stadien, derart, daß die Zunahme der Körperkraft als eine der bemerkenswertesten sekundären Erscheinungen der sexuellen Reifung bezeichnet werden muß.

7. Von großem Einfluß auf Vitalkapazität und Druckkraft ist der *allgemeine Entwicklungszustand*; die Unterschiede an Kraft zwischen den gut, gut bis ziemlich gut und den nur mäßig entwickelten Kindern und Jugendlichen gleichen Alters kommen jeweils zwischen den einzelnen Graden 1—$1^1/_2$ Jahreszuwachs gleich. Trotzdem ist die Rückständigkeit der schwächer entwickelten Kinder in morphologischer Hinsicht, gemessen am Jahreszuwachs der einzelnen Komponenten, in der Regel noch größer als diejenige der physischen, funktionellen Seite.

8. Namentlich vom Einsetzen der Pubertät ab weist der leptosome, respiratorische, schlanke *Habitustypus* die niedrigsten Durchschnittswerte der Vitalkapazität und Druckkraft auf, die eurysome, pyknische, breite, gedrungene Körperform die höchsten, während der mesosome, muskuläre Typus, die Mittelform, die Mitte hält.

9. Es ergibt sich klar und eindeutig die physische Überlegenheit der Kinder und noch mehr der Jugendlichen aus den *höheren Schulen* über ihre Altersgenossen von gleichem Entwicklungszustand aus den *Volks- und Berufsschulen*; dies trifft zu trotz des gedrungenen und darum günstigeren Körperbaues der Kinder aus den Arbeiterkreisen.

10. Die durchweg geringere Kraftentfaltung der *Mädchen* erklärt sich nur zum Teil aus ihrem kleineren Wuchs, sie ist vielmehr eine in der Anlage bedingte Eigentümlichkeit; besonders auffallend ist die Geringfügigkeit der Zunahme nach der Pubertät. Das Zurückbleiben der Mädchen an Körperkraft hinter den Knaben wird von Jahr zu Jahr größer.

11. Während sich ein ziemlich deutlicher Zusammenhang zwischen dem allgemeinen Entwicklungszustand und der *Begabung* der herangewachsenen Kinder, gemessen am Schulwissen, feststellen läßt, sind bei der enger gefaßten Beziehung: Körperkraft zu Schulwissen gesetzmäßige Beziehungen nur mehr angedeutet; immerhin weisen von gleichalterigen und gleich gut entwickelten Schülern und Schülerinnen der höheren Schulen diejenigen, die bereits in eine höhere Schulklasse aufgestiegen sind, im allgemeinen auch höhere Durchschnittswerte an Vitalkapazität und Druckkraft auf als die Repetenten.

12. Bei keinem Körpermaß zeigt sich die Überlegenheit der *sporttüchtigen* Kinder und Jugendlichen in dem Ausmaß wie an der Vitalkapazität und Druckkraft; der Vorsprung nach dieser Richtung wird von Jahr zu Jahr größer.

13. Es bedeutet einen wesentlichen Fortschritt, wenn bei ärztlichen Untersuchungen an und für sich gesunder Personen, wie bei der fürsorgeärztlichen Überwachung von Kindern — etwa vom 9. Jahre ab — und Erwachsenen, ganz besonders aber der Jugendlichen, die üblichen anthropometrischen Messungen durch funktionelle Methoden wie durch Kurzprüfungen der Körperkraft mittels Spirometer und Dynamometer ergänzt und erweitert werden.

Literaturverzeichnis.

Literatur über ***Vitalkapazität*** *seit 1922.* Ref. bezieht sich, wenn nicht anders angegeben, auf Referate ausländischer Arbeiten in den Berichten über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie. Die Stichwörter besagen nicht immer den Titel der Veröffentlichungen, sondern weisen auf Untersuchungen hin, die im Hinblick auf die vorliegende Arbeit besonders interessieren. Mit * vor dem Verfasser sind die Untersuchungen an Kindern bezeichnet.

Allen, Edg. u. *Hochrein:* Kreislaufinsuffizienz. Ann. int. Med. **3**, 1077 (1930). — *Amar, Jules:* Gesang. Ref. **63**, 122 (1932). — *Anthony, A.:* Atemcharakter, Grundumsatz. Leipzig 1930. Beitr. klin. Tubk. **67**, 711 (1927). — *Arnold, A.:* Vitalkapazität und Druckkraft und Zugkraft, Beziehungen zu Maßen. Z. Konstit.lehre **17**, 155 (1932); **16**, 387 (1932). — *Astel, K.* u. *A. Grosse:* Leibesübgn. **6**, 311 (1930) **Atzeni, Ted.:* Vitalkapazität und Druckkraft, Kurven, Geschlechter, Habitus, Körpermaße. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 569 (1932). Ref. **67**, 274, 524 (1932). — **Billard, G.* u. *P. Gourdon:* Schulkinder, Thoraxvolumen. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 12 (1926). — **Binet, L.* Tabellen. Bull. méd. **36**, 1077 (1922). Ref. **17**, 490 (1923). — **Bowen, Byr.:* Brustumfang, Oberfläche. Arch. int. Med. **31**, 579 (1923). *Büsing, H.:* Lehrlinge, Sport. Leibesübgn. **5**, 441 (1929). — *Campbell, J.:* Kritik der Leistungsfähigkeit. Ref. **34**, 59 (1926). — *Castellotti, Franc.:* Lungentuberkulose. Ref. **34**, 203 (1926). — *Christic, Chest.* u. *A. Beams:* Im Stehen und Liegen, Oberfläche. Ref. **15**, 84 (1923). — *Colmes, Abr.* u. *E. Facktoroff:* Asthma, Adrenalin. Ref. Kongreßbl. inn. Med. **64**, 68 (1932). — *Cordero, Nar.* u. *M. Ocampa:* Philippinen, Länge. Ref. **61**, 706 (1931). — **Covi, M.:* Anthropometrie. Ref. **76**, 680 (1934). — **Delapierre:* Vitalkapazität und Druckkraft. Psychol. de l'enfant et pédag. exper. **22**, 188 (1922). — *Dreyer, G.* u. *L. Burrell:* Lungentuberkulose, Länge, Gewicht. Lancet **198**, 1212 (1920). — *Duras, F.* u. *E. Meyer:* Körpermaße. Hochschulsportverlag, Göttingen 25. 26. 7 (1926). — **Emerson, P.* u. *Hyman Green:* Geschlechter, Oberfläche. Amer. J. Dis. Childr. **22**, 202 (1921). Ref. **10**, 408 (1922). — **Edwards, D.* u. *May Nilson:* Körpermaße, Oberfläche. Ref. **17**, 346 (1923). — *Ewig, W.:* Reflektor. und willkürliche Vitalkapazität. Münch. med. Wschr. **72**, 1955 (1925). — *Goiffon, R.:* Körpermaße. Ref. **47**, 265 (1929). — *Griffith, Fred, Pucher* u. a. Minutenvolumen, Menstruation. Ref. **52**, 426 (1930). — *Hamilton, W.* u. *A. Morgen:* Im Stehen und Liegen. Amer. J. Physiol. **99**, 526 (1933). — *Hoske, H.:* Lehrlinge, Körpermaße. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **44**, 33 (1931). *Hurtado, A. Boller* u. a.: Physiologie. Ref. **76**, 679 (1934). — *Jackson, C. M.* u. *H. Lees:* Körpermaße. Amer. J. Physiol. **87**, 654 (1929). — **Kharina, Mar.:* Körpermaße, Sitzhöhe. Pediatria **32**, 832 (1924); **38**, 79 (1927). — *Kochs, K.:* Pneumothorax. Beitr. klin. Tubk. **73**, 734 (1930). — *Krishnan, B.* u. *C. Vareed:* Indier, Oberfläche. Ref. **69**, 526 (1933). — *Lampert, Heinr.:* Massage. Z. physik. Ther. **40**, 67 (1930). — *Leas, R.:* Atmen in trockener Luft. Arch. int. Med. **39**, 475 (1927). — *Lemon, W. S.* u. *H. J. Moeruh:* Körpermaße, Grundumsatz. Arch. int. Med. **32**, 118; **33**, 130 (1924). — **Liefmann, Else:* Volksschülerinnen, Leistungsfähigkeit. Mschr. Kinderheilk. **52**, 305 (1932). — *Lundsgaard, Chr.* u. *K. Schierbeck:* Brustmaße, Atmungsfunktion. Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 349 (1922). — *Manca Seraf:* Emphysem, Asthma. Ref. **66**, 760 (1932). — *Mathieu, P.* u. *Yv. Schäffer:* Kritik. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 77 (1926). Ref. **37**, 349 (1926). — **McCloy:* Chinesische Schüler. Ref. **45**, 365 (1928). — *Mc.Kinlay, C. A.:* Hyperthyreoidismus, Grundumsatz. Arch. int. Med. **34**, 168 (1924). — *Meyer, E.:* Körpermaße. Z. Konstit.lehre **16**, 448 (1932). — **Mumford, A.:* Schulleistungen. J. of Hyg. **33**, 80 (1933). Ref. **72**, 661 (1933). — **Mumford, A.* u. *M. Young:* Körpermaße. Biometrika (Lond.) **15**, 109 (1923). Ref. **23**, 415 (1924). — *Myers, J. A.* u. *Will. Bailey:* Körpermaße. Baltimore: Williams u. Wilkins 1925. — *Obregia, A.* u. *G. Padeano:* Grundumsatz. C. r. Soc. Biol. **93**, 746 (1925). Ref. **33**, 870 (1926). — *Peabody, Franc:* Gesundheitszustand, Herzkranke. Arch. int. Med. **20** (1917). Ref. **10**, 407 u. **11**, 309 (1922). — *Piolti, Mar.:* Formeln, Oberfläche, Rassen. Biologie méd. **20**, 198 (1930). Ref. **54**, 194 (1930) u. **58**, 317 (1931). — **Püschel, E.:* Grundumsatz. Mschr. Kinderheilk. **57**, 349; **58**, 280 (1933); — *Rainoff:* Korrelations- und Regressionskoeffizienten. Z. Konstit.lehre **13**, 531 (1928). — *Rengger-Perlmann:* Davoser. Z. Konstit.lehre **13**, 202 (1928). — **Roberts, Frank* u. *J. Cvaltree:* Negerkinder. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 141 (1928). — *Rowe, Allan:* Formel der Leistungsfähigkeit. Amer. J. Physiol. **72**, 436 (1925). — *Sanagas, J.:* Malayen. Ref. **41**, 711 (1927).

Scalori, Guis: Behinderte Nasenatmung. Valsalva **8**, 169 (1932); Ref. **68**, 127 (1932). **Scham, M.* u. *G. Egerer:* Physiologie, Leibesübungen. Amer. J. Dis. Childr. **25**, 1 (1923). Ref. **22**, 108 (1924). — *Schenck, P.:* Körpermaße. Veröff. Mil.san.wes. **1928**, H. 83. — **Schlesinger, E.:* Vitalkapazität und Druckkraft, Turnen und Sport. Arch. Kinderheilk. **82**, 39 (1927); **87**, 1 (1930); **92**, 193 (1931). — Ferien und Erholung. Gesdh.fürs. Kindesalt. **6**, 245 (1931). — Körpermaße. Z. Kinderheilk. **43**, 232 (1927); **49**, 159 (1930). — Habitus. Erg. inn. Med. **45**, 79 (1933). — *Schmith, O.:* Sportärztliche Sprechstunde. Münch. med. Wschr. **1928**, 1669. — **Serebrowskaja, M.:* Vitalkapazität und Druckkraft, Körpermaße, Tabellen. Z. Konstit.lehre **14**, 411 (1929). — *Shepard, W. P.* u. *J. Myers:* Standardwerte, Pneumothorax, Oberfläche. Arch. int. Med. **35**, 337, 557 (1925). Ref. **35**, 844 (1926). — *Siebeck, R.:* Körpermaße. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 252 (1932). — **Simon, Th.:* Index der Körperstärke. Soc. Alfr. Binet. Ref. **12**, 223 (1922) u. **17**, 182 (1923). — *Sommerville, R. C.:* Beziehungen zu intellektuellen Fähigkeiten. Arch. of Psychol. **75**, 108 (1924). Ref. **31**, 721 (1925). — *Stahnke, Eggert:* Verschiedene Körperhaltung. Z. physik. Ther. **32**, 48 (1926). — **Stewart, Chest.* u. *O. Sheets:* Tabellen, Gesunde und kranke Kinder, Geschlechter. Amer. J. Dis. Childr. **24**, 83, 451 (1922). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 376 (1923). Ref. Physiol. **15**, 252 (1923); **18**, 88 (1923). — **Stiles* u. *Graves:* Geschlechter. Angeführt bei *Rainoff.* — *Suvarnakieh, Kim:* Siamesen. Ref. **72**, 304 (1933). — *Swan, J.:* Leistungsfähigkeit. Ref. **35**, 95 (1926). — *Troina, Fr.:* Formeln, Leistungsfähigkeit. Giorn. Med. mil. **80**, 823 (1932). Ref. **71**, 705 (1933). — *Turner. Abby:* Studentinnen, Leistungsfähigkeit. Arch. int. Med. **46**, 930 (1930). Ref. **60**, 257 (1931). — *Turner, Edw.* u. *E. Aboushadid:* Syrierinnen. Amer. J. Physiol. **1930**. Ref. **56**, 318 (1930). — *Vogt:* Tabellen von *Stewart.* Kinderärztl. Praxis **2**, 423 (1931). *Wachholder, K.:* Leistungsfähigkeit. Klin. Wschr. **7**, 295 (1928). — *West, Howard:* Standardwerte, Oberfläche. Arch. int. Med. **25**, 306 (1920). Ref. **3**, 462 (1921). **Wilson, May* u. *Dayton Edwards:* Tabellen, Umwelt, Herzkranke. Amer. J. Dis. Childr. **22**, 448 (1921). Ref. **11**, 77 (1922). — **Woolham, J. Gibb.:* Leistungsfähigkeit. J. of Physiol. **59**, 31 (1924). — *Worringen, K. A.:* Lunge, Training, Übertraining. Z. physik. Ther. **31**, 132 (1926). — Leibesübgn **3**, 20 (1927). — Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **41**, 1 (1928). — *Zinskin, Th.:* Herzkrankheiten. Ref. **32**, 95 (1925).

Literatur über ***Druckkraft.***

Arnold, A.: Siehe Vitalkapazität. — **Atzeni, Ted:* Kurven, Habitus. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 568 (1932). Ref. Physiol. **66**, 466, 597 (1932). — *Bethe, A.* u. *E. Fischer:* Olympiade Amsterdam, Kräfteverteilung, Arbphysiol. **1**, 600 (1929). — Aktive und passive Muskelkraft. Erg. Physiol. **24**, 71 (1925). — **Burtnes, K.*, *Mar. Corey* u. a.: Körpermaße. Amer. J. Physiol. **76**, 232 (1926). Ref. **37**, 324 (1926). — **Delapierre:* Siehe Vitalkapazität. — *Erb, K.* u. *W. Rabinowitsch:* Gutachtertätigkeit. Arch. orthop. Chir. **31**, 255 (1932). Ref. **69**, 378 (1933). — *Kabus, W.:* Körpermaße. Inaug.-Diss. Berlin 1927 — *Mydlarski, J.:* Studenten, Anthropologie. Angeführt bei *Arnold.* — *Petroff:* Turkestan. Z. Rassenphysiol. **4**, 136 (1931). Ref. **66**, 466 (1932). — **Schlesinger:* Siehe Vitalkapazität. — **Simon:* Siehe Vitalkapazität.

Frankfurt a. M., Bleichstraße 72.

Das Angstproblem im Kindesalter.

Von

Josef K. Friedjung-Wien.

(Eingegangen am 12. Juli 1934.)

1. Einleitung.

Die Angst ist ein Affekt oder eine Gemütsbewegung [1]. Sie ist unlustbeladen, und der Mensch strebt daher, ihr auszuweichen, sich sie zu ersparen: so dienen seine religiösen Einrichtungen zum größten Teil, seine sozialen in einem beträchtlichen Ausmaße der Ersparnis der Angst. Denken wir nur etwa an das Stoßgebet des Angstbedrohten, an die rechtlichen Sicherungen von Leben, Gesundheit, Eigentum! Man kann auch sagen, Angst sei die Gemütsreaktion auf eine Gefahr, eine phylogenetisch erworbene Schutzeinrichtung, wie etwa *Harry Marcuse* [2] formuliert: Schmerz warnt vor der gegenwärtigen Gefahr, Angst vor der kommenden. Hier muß man allerdings einwenden, daß es eine lähmende Angst gibt; die *Angstbereitschaft* ist zweckmäßig und warnt, der Angst*ausbruch* kann in seiner lähmenden Wirkung oft zweckwidrig werden.

Beim Erwachsenen wird Angst in unserer Gesellschaft [3], abgesehen von bestimmten, gleichsam tolerierten Anlässen, als irgendwie inadäquat, als beschämend, als krankhaft empfunden und daher öfters dem Arzte überantwortet. Beim Kinde wird sie als natürlich, als physiologisch hingenommen, ja von den Erwachsenen immer wieder absichtsvoll, auch mißbräuchlich verwertet. Erst seit kurzer Zeit schickt man sich an, dieses seelische Phänomen auch wissenschaftlich zu würdigen. *Benjamin* und *Hinst* [4] haben kürzlich in einer schönen Arbeit dargelegt, Angst sei im Leben des Kindes eine normale Erscheinung, ja die Mutter aller intensiven Erfahrungen, aber allerdings auch das Zentralproblem der Neurosen. Bei Kleinkindern sei sie fast immer objektgebunden, wie bei Primitiven. Doppelter Art sei ihre Funktion: kausal, bedingt von dem kindlichen Gefühl der Unsicherheit, final im Dienste der Selbstsicherung. Die Autoren kommen damit den Auffassungen der individualpsychologischen Schule nahe, wie sie etwa *Wexberg* [5] zu der Frage der Angst darlegt. *Benjamin* und *Hinst* sehen in ihr einen normalen Entwicklungsreiz, dessen Bewältigung auf drei Wegen versucht werde: Erstens in der Auflehnung, die normale und krankhafte Formen zeigen könne, zweitens in der Abwendung, also verschiedenen Arten der Flucht vor der Realität, und endlich in der Regression, einer Haltung der Hilflosigkeit, die früheren Entwicklungsstufen entspreche. Die Aufgabe des

[1] *Goldstein, Kurt:* Allg. ärztl. Z. Psychother. **2**, 409. — [2] *Marcuse, H.:* Mschr. Psychiatr. **71**, 277. — [3] Nicht immer war es so. — [4] *Benjamin* u. *Hinst:* Kinderärztl. Praxis **4**, 213. — [5] *Wexberg, E.:* Internat. Z. Individ.psychol. **4**, 174.

Heilpädagogen könne es nicht sein, die Angst auszurotten, sondern ihr die angemessene Stellung in der Erziehung anzuweisen. *S. Freud* hat zuerst in seinem Buche von „Hemmung, Symptom und Angst" dem Angstproblem eine breitere Darstellung gegönnt, nachdem er sich in früheren Arbeiten durch das Gestrüpp mannigfacher vorläufiger Eindrücke durchgearbeitet hatte. In der neuen Folge seiner Vorlesungen (1933) nimmt er das Thema neuerlich auf, und auch seine Schüler haben sich des öfteren mit dem Problem der Angst auseinandergesetzt. Eines der letzten Hefte der „Zeitschrift für psychoanalytische Pädagogik" vom Februar 1934 ist ihm ausschließlich gewidmet und reich an Anregungen für den seelenkundig tätigen Kinderarzt. Sie knüpfen alle an *Freuds* Theorie von der *Urangst* an, die mit dem sicherlich auch für das Kind peinvollen Erlebnis der Geburt verknüpft sein soll. Auf die Theorie und Systematik, die in diesen Arbeiten entwickelt werden, soll zum Schlusse noch ausführlicher eingegangen werden. In der letzten Zeit sind zwei Schweizer Autoren, der Kinderarzt *Stirnimann* [1] in einem lesenswerten Buche vom ersten Erleben des Kindes, der Psychiater *Christoffel* [2] in einem Vortrage auf *Freuds* Aufstellung von der Urangst in zustimmender Einstellung und Fortführung eingegangen. Schließlich möchte ich noch eine Äußerung von *Tilney* (Neurologisches Institut New York) aus einem populär-wissenschaftlichen Aufsatz festhalten: „Ein neugeborenes Baby macht spontan Schwimmbewegungen, wenn man es ins Wasser steckt. Aber im Alter von 8 Monaten strampelt es bloß ziellos und scheint verängstigt. Unsere Arbeiten lassen uns vermuten, daß das Großhirn das Kind seine Umgebung neu einschätzen läßt. An die Stelle seines früheren sozusagen automatischen Lebens tritt ein Leben der Wahrnehmung und der Wertschätzung (soll wohl heißen: ‚Schätzung der Werte'?)."

II. Die kindliche Angst als Problem des Kinderarztes. Ihre Physiologie.

Wie begegnet die Angst dem Kinderarzte? Wir haben sie seit jeher stillschweigend als dem Kinde physiologisch zugehörig hingenommen und uns auch darauf eingerichtet. Immer schon mußte der Arzt bei der Untersuchung des Kindes seiner ängstlichen Stimmungslage, seiner Angstbereitschaft irgendwie Rechnung tragen. Nach der Art, wie ihm dies gelang, wurde oft und mit einem gewissen Rechte des Arztes Eignung für diesen Beruf beurteilt. Ich habe in einer Reihe von Veröffentlichungen auf diese spezifische Aufgabe des Kinderarztes hingewiesen und für ihre seelenkundlich begründete Leistung ausführliche Ratschläge gegeben. Auch der Vorbeugung krankhafter Ängstlichkeit, der Verhütung böswilliger, oft aus aggressiven Triebneigungen der Erwachsenen und größeren

[1] *Stirnimann, Fr.:* Das erste Erleben des Kindes. Frauenfeld u. Leipzig: Huber u. Co. A.-G. 1933. — [2] *Christoffel:* Schweiz. med. Wschr. **1933**, Nr 41.

Spielgenossen stammender Lust an der Verängstigung der Kinder muß mancher unserer ärztlichen Winke dienen. Und auch in unseren therapeutischen Weisungen müssen wir nach Möglichkeit, zumal bei neurotischen Kindern, Schreckhaftes, Angsterregendes vermeiden. Auch bei schmerzhaften Eingriffen wird uns und dem Kranken psychologische Einfühlung den Weg sehr erleichtern. In der Diagnostik cerebraler Läsionen wird uns manchmal die Beachtung des *angstlosen* Verhaltens des Kindes wertvoll sein. Die scheinbare Dreistigkeit schwerer Debiler, Imbeziller, mancher Postenzephalitiker ist gelegentlich ein brauchbarer Fingerzeig beim Beginne der Untersuchung. *Erw. Stransky* hat während des Krieges in einem Vortrage auf dieses auffällige Verhalten psychischer Minusvarianten unter den Soldaten hingewiesen.

Wir wollen nun den Entwicklungsgang des Kindes von der Geburt bis zum Alter der Vorpubertät im Hinblick auf seine Angstbereitschaft verfolgen: die *Physiologie der kindlichen Angst*. Wer viel mit Neugeborenen zu tun hat, wird *Stirnimanns* Beobachtungen von ihrem öfters „angstvollen" Gesichtsausdruck bestätigen können. Er knüpft an *Freuds* Aufstellung von der „Urangst" an, die an das für den Fetus überaus peinvolle Erlebnis der Geburt gebunden ist, mag sich diese auch auf dem normalen Wege oder etwa gar mit Kaiserschnitt vollzogen haben. Unter allen Umständen ist der Übertritt aus der Geborgenheit im mütterlichen Schoße in die rauhe, neue Umwelt ein schreckensvolles Erlebnis. Die ersten Wochen nach der Geburt werden unter günstigen Bedingungen von fast nur bei der Nahrungsaufnahme unterbrochenem Schlafe ausgefüllt. Diese „günstigen Bedingungen" bestehen in einer weitgehenden Annäherung an den glückhaften intrauterinen Zustand: Warmhaltung, Ruhe, sanftes Zugreifen, körperwarmes Bad. Hunger, Beschwerden, die mit der neuen Arbeit der Verdauung zusammenhängen, unsanftes Anfassen, starke Gesichts- und Gehörsreize werden mit Schreien, verzerrtem Gesicht, unkoordinierten Abwehrbewegungen beantwortet. Das gilt nicht nur für jedes unlustbetonte Erleben, sondern stellt sich insbesondere auch bei jedem auftauchenden Bedürfnis ein. So bahnt sich die Bedeutung der mütterlichen Rolle an. Schon im 2. Monate werden mit dem Erscheinen des ersten Lächelns die Beziehungen zur Umwelt differenziert, im 4. Monate bereits Stimme und Äußeres der gewohnten Pflegeperson mit Zeichen der Lust, wie Lächeln, zufriedenem Lallen quittiert. Je mehr ein Fremder sich bemüht, ihr in Aussehen und Verhalten nahezukommen, desto eher wird er den gleichen freundlichen Äußerungen begegnen. Fremdartiges Aussehen und Verhalten dagegen kann auf angstvolle Abwehr rechnen. Bis zum Ende des 3. Vierteljahres hat sich dieses Benehmen schon zur festen Norm geformt. Jede Abweichung dieser Entwicklung im Sinne der Verzögerung wird dem Erfahrenen Bedenken erregen. Die Beziehung freundlicher Art kann zu dieser Zeit auch schon mehrere Personen umfassen. Und schon können sich auch

Zeichen neurotischer Fehlentwicklung in Affektentladungen verraten, wenn die geliebte Pflegeperson sich vom Bettchen entfernt oder gar den Raum verläßt, in Zeichen lebhafter Freude, wenn sie sich wieder nähert. Die aufgeregte Affektentladung besteht dort in erregtem Schreien, das Gesicht ist gerötet, verzerrt, die Bewegungen scheinen planlos, wenn auch schon beherrschter als in den ersten Monaten, Rumpf und Extremitäten in Anspruch zu nehmen. Man erhält den Eindruck der Angst, hervorgerufen durch das Verschwinden der geliebten Pflegeperson. Was hier in übersteigerter Form geschieht, ist bei jedem Kinde dieses Alters in gleicher Lage in geringeren Maßen möglich und üblich. Tritt etwa an die Stelle der geliebten in diesem Augenblicke eine fremde Person, dann steigert sich die neurotische Entladung desto mehr, je fremdartigere Attribute sie hat. Ist die erste Angstentladung also eine Reaktion auf das Verschwinden des Liebesobjekts, auf eine Situation der Verlassenheit gewesen, so schlägt sie im zweiten Falle in die Angst vor dem Fremden um. Man kann dies auch im Versuche belegen, wenn man die geliebte Person veranlaßt, ihr Gesicht, ihre Aufmachung, ihre Stimme stark zu verändern; auch dann kann die Angstreaktion hervorgerufen werden. Handelt es sich bei jener Situation der Verlassenheit um eine plötzliche Verschiebung im Libidohaushalte, so mag hier eine phylogenetische Komponente mit im Spiele sein: Schreien und schreckhafte Gebärden zur Verscheuchung des Feindes. Je jünger das Kind, desto reicher die Zahl der schreckhaften Möglichkeiten; je größer der Erfahrungsschatz, desto seltener die Angstanlässe. Beim Kleinkind kann schon ein ungewohntes Geräusch, eine Veränderung der Beleuchtung, ein Unbekannter, ein Tier, ein ungewohnter Hut bei einer vertrauten Person, ein dunkler Gegenstand, eine unzarte passive Bewegung, eine unerwartete Störung des Gleichgewichts und vieles andere Angstäußerungen hervorrufen. Alles Ungewohnte ist auf dieser Entwicklungsstufe noch unheimlich und die Reaktion darauf Angst. Mit der zunehmenden Reife werden die verschiedenartigsten Begegnungen und Begebnisse dem indes gewonnenen Erfahrungsschatze einordenbar, sie verlieren die Eignung, Angst auszulösen. Und bald erfahren unheimliche oder ungewohnte Situationen auch eine neue Art der Bewältigung. Der erste Fortschritt ist die Durchbrechung der unheimlichen Situation aus eigener Kraft. Das in einem dunklen Raume weilende Kind empfindet z. B. auch die Stille dabei unheimlich: also singt oder pfeift es und fühlt sich so sicherer. Noch später geht es zum Angriffe auf das Unheimliche über, indem es der Sache auf den Grund zu gehen versucht. Damit ist der letzte Fortschritt in der Bewältigung der Realangst gemacht, der den Bereich der Angstmöglichkeiten auf ein Maß einschränkt, das für die im Leben unentbehrliche Realitätsanpassung genügt. Daß übles Beispiel der Erwachsenen, z. B. während eines Gewitters, Erzählungen von Spukgeschichten, mit Aberglauben erfüllte Umgebung, allerlei Volkssitten,

ungeeignete Lektüre diese Entwicklung stören können, ist allzu bekannt, freilich nicht genug beachtet.

In den ersten Kinderjahren aber treten schon neue Formen der Angst in unser Leben. Die Angst vor dem Liebesentzug, als erzieherisches Ferment etwa vom 2. Lebenshalbjahr an wirksam, wird später beim Kleinkinde von der Angst vor Beschädigung, von der sog. Kastrationsangst abgelöst. *Balint* macht auf die besondere Form der infantilen Angst vor dem Fallengelassenwerden aufmerksam, die nach ihm auch auf die Urangst („Niederkunft") zurückweist. Im Schulalter treten dann mit der Änderung und Vermannigfaltigung der Beziehungen zur Umwelt, mit den neuen „Übertragungen" neue Angstmöglichkeiten ins Leben des Kindes, denen *Redl,* für die Pubeszierenden besonders *Zulliger,* für Mädchen dieses Alters *Alice Buxbaum* in dem zitierten Heft von der Angst des Kindes sehr aufschlußreiche Darstellungen widmen.

Wenn wir das bisher Dargelegte zusammenfassen, so beobachten wir beim Kinde „angstvolles" Verhalten zuerst bei jedem Erleben, das seine an die Mutterleibssituation gemahnende wohligwarme, von Hunger und anderen Beschwerden freie Lagerung irgendwie stört. Die nächste Stufe der Entwicklung ist die Angst beim Verschwinden und Vermissen der Stillerin aller Bedürfnisse, der Befreierin von Beschwerden, der geliebten Pflegerin, die sich in die Angst vor der Dunkelheit — auch hier vermißt man sie — fortsetzt. Jede neue Situation, fremde Menschen, Tiere, Gegenstände, Wahrnehmungen, Erlebnisse ungewohnter Art werden zunächst mit Angst beantwortet, erst allmählich und immer verläßlicher intellektuell bewältigt. Die Erziehung kann aber ohne Angst ihre Aufgaben nicht vollenden, und gerade ihrem Eingreifen verdanken neue Angstformen ihre Entstehung. *Das Ziel aber ist* (von dieser Seite gesehen) *ein angstloses Dasein.* Noch ist die Zahl derer nicht groß, denen seine Erreichung gegönnt war.

III. Die Pathologie der kindlichen Angst.

Da wir die Angst als eine normale Seelenäußerung des Kindes kennengelernt haben, wird es eine schwierige, aber notwendige Aufgabe sein, die krankhafte Angst von der normalen irgendwie abzugrenzen. Selbstverständlich werden wir nicht selten fließende Übergänge zugeben müssen.

Als krankhaft werden wir die Angst zunächst bezeichnen, wenn sie in ihren Äußerungen das gewohnte Maß quantitativ überschreitet.

Beispiel 1. Ernst K., 10. Monat, erstes Kind gesunder Wiener E.[1] nach 10jähriger Ehe. 7 Monate Brust, seit dem 5. Monat mit Beikost. Seit 2 Wochen Wegbleiben beim Schreien. Bei der Untersuchung sehr ängstlich. Als ihn die Mu. in den Korb legt und das Zimmer verläßt, schreit er erregt. Gesicht gerötet, verzerrt, strampelt

[1] E. Eltern, Va. Vater, Mu. Mutter, Ki. Kind, Br. Bruder, Schw. Schwester, Kn. Kabe, Mä. Mädchen.

mit den Gliedern. Lange Inspirationsintervalle. Bei der Rückkehr der Mu. sofortige Beruhigung.

Hier sehen wir den normalen Angstausbruch beim Verschwinden der verwöhnenden Mutter ins Toben gesteigert. Die Angst kann aber ferner auch dann krankhaft genannt werden, wenn sie dem Alter, der bereits im übrigen intelektuell erreichten Entwicklungsstufe nicht mehr entspricht. Sie kennzeichnet dann ein Verweilen der Affektivität auf einer früheren Entwicklungsstufe oder eine Rückkehr zu ihr, wie ja Angst immer eine *infantile Haltung* bedeutet.

Beispiel 2. Robert D., $2^1/_2$ Jahre, einziges Ki. gesunder jüdischer Intellektueller. Seit 1 Jahr beherrscht er schon seine Ausscheidungen. Seine erste Pflegerin wird entlassen. Die neue mit Angstgeschrei abgelehnt. Durch mehrere Tage Enkoprose. Hier erkennen wir an dem Verluste der schon besessenen Beherrschung des Enddarmes die Regression, die Rückkehr auf eine bereits durchschrittene Entwicklungsstufe.

Beispiel 3. Josef K., 5jähr. mittleres, „nervöses" Kind. Wird von einem sehr geliebten Onkel auf eine Reise mitgenommen. Man kehrt mittags in einer fremden Wirtschaft ein. Nach dem Essen entfernt sich der Oheim für etwa 1 Stunde, nicht ohne es dem verständigen Kinde vorher begreiflich gemacht zu haben. Nach etwa $^1/_2$ Stunde beginnt der Kleine zu weinen und gerät bald in eine verzweifelte Stimmung. Dem bald zurückgekehrten Oheim gesteht er schluchzend, er habe gefürchtet, von ihm im Stiche gelassen zu sein.

Auch hier sehen wir den sonst über sein Alter klugen Jungen sich so benehmen, wie es ihm vor 2 Jahren etwa noch angemessen gewesen wäre. So ist es denn fast selbstverständlich, daß Angst eines der ersten Symptome einer werdenden Neurose ist. Bekannt ist das ängstliche Gehaben der Einzigen beider Geschlechter vor dem Arzte, die Häufigkeit der Tierangst in ihrem Verhalten, etwa die Angst vor Fliegen bei einem klugen 5jährigen Mädchen. Wir beobachten bei ihm also häufig die *quantitativ gesteigerte Realangst* vor Alleinsein, Dunkelheit, Tieren und befremdlichen Situationen und Aufgaben. In mannigfachen Verkleidungen kommt bei neurotischen Kindern die *neurotische Angst* zutage, z. B. in Einschlafstörungen.

Beispiel 4. Käthe L., $4^1/_2$jähr. einziges Ki. Wiener E. Am 6. 12., dem „Nikolo-Tag, vom Besuch der Schreckgestalt des „Krampus" verängstigt. Seither schläft sie schwer ein aus Angst vor der haluzinierten Schreckgestalt.

Beispiel 5. Jenny F., 7jähr. einziges Ki. jüdischer Intellektueller. Va. Angstneurotiker, Mu. „nervös". Vor 1 Jahr Adenotomie in Ätherrausch. Angeblich seither Angst vor dem Einschlafen. Fürchtet, nicht mehr zu erwachen. Teilt das Schlafzimmer der E. Verlangt Bett an Bett mit der Mu. zu schlafen. Stört oft den Schlaf der E. Vom Va. oft hart angelassen.

Beispiel 6. Harry P., 10 Jahre, 1. Ki. Wiener jüdischer E. Schwester 2 Jahre jünger. Adiposo-genitaler Typ. Schläft mit der Schw. in einem Zimmer. Kann abends nicht einschlafen, aus Furcht vor Räubern.

Mannigfach sind die Formen, unter denen uns die *neurotische Angst* der Kinder der Vorpubertätszeit entgegentreten kann. Hier spielen insbesondere auch die unangenehmen Hemmungen und peinlichen Ängste

im Schulbetriebe eine große Rolle, später auch in der Form der *Gewissensangst.*

Beispiel 7. Ferdinand B., 9jähr. einziges Ki. Wiener E. Va. nervös, streng. Seit 2 Monat zittert er beim Schreiben und hat daher eine schlechtere Schrift als früher (keine Chorea). Wenn ihn der Lehrer aufruft, erschrickt er und kann nicht antworten. Dieser Lehrer ist gütig, nur hat er die Gewohnheit, zur Aufmerksamkeit der Klasse mit einem Schlag auf den Tisch aufzufordern. Fortschreitende Verschlechterung der Leistungen.

Beispiel 8. Eduard B., 12 Jahre, ältestes von 3 Ki. eines nordböhmischen Ehepaares. Mu. verzog ihn sehr. Schwer erziehbar, daher Milieuwechsel. Versagen in der Schule. Noch vor der Pubertät. Wenn er abends durch eine stille Gasse heimgeht, wird er bei jedem Geräusch, vor seinem eigenen Schatten ängstlich und flüchtet eilends.

Beispiel 9. Gertrud K., 5 Jahre, 1. Ki. ärmlicher Wiener E., 2. Ki., Eva, 8 Wochen alt. Seit 5 Wochen Angst vor Tieren (Hunden, Katzen, Vögeln, Fliegen) in Gesellschaft der Mu., vor Dunkelheit, Alleinsein. Der eigene Hund wird nicht gefürchtet, wohl aber die eigene Katze. Im Kindergarten keine Angst, auch nicht vor den Vögeln im Garten der Anstalt, aber sehr wild. Geht sie mit der Mu. auf die Gasse, so kommt es bei der Annäherung von Tieren zu schweren Schreiszenen. Sie hebt dabei beide Beine in die Höhe, so daß man sie halten muß. Schon vor 1 Jahr soll sie einmal von einem Hunde angesprungen worden sein und danach eine Zeit lang vor Hunden Angst gehabt haben. Jetzt angeblich ohne Anlaß. — Bei der Aussprache ohne Mu. ist Gertrud furchtlos, ungehemmt und plaudert sehr klug. Sie liebt am meisten die Großmutter, Großvater ist gestorben. Die E. liebt sie weniger, den Va. mehr als die Mu. Schlafverhältnisse sehr beengt. Wenn Besuch kommt, muß sie bei den E. schlafen, ist es ein Kind, mit diesem in einem Bett. — Ein Traum: „Die Grete (eine 11jährige Cousine, mit der sie einige Male das Bett teilte) war tot. Aber, wie ich aufgewacht war, hat sie noch gelebt." — Die Hundeangst erklärt auch sie mit dem Anspringen, für die Fliegenangst weiß sie keinen Grund.

Nicht selten ist in der Vorpubertät, besonders bei Knaben, die *hypochondrische* Angst vor einer ärztlichen Untersuchung.

IV. Angst und organische Erkrankungen des Kindes.

Der größten Beachtung wert scheint mir auch das Hineinspielen der Angst in den Ablauf organischer Erkrankungen zu sein. Auch *Benjamin* weist auf dieses Zusammenspiel hin. Ich habe mehrfach darauf aufmerksam gemacht. Seltsamerweise dürfte dies bei Erwachsenen mit ihrem hypochondrischen Halbwissen eine weit größere Rolle spielen als im Kindesalter. Immerhin kann einiges davon der Kinderpathologie als sichergestellt einverleibt werden. Da ist vor allem die *Pertussis* zu nennen. Ihr Verlauf ist beim neurotischen Kinde, z. B. bei vielen Einzigen, besonders erschwert. Das freie Intervall ist mit der Angst vor dem nächsten Anfalle belastet, der Anfall selbst oft mit mehr oder weniger schweren Angstzeichen kompliziert: Flüchten zur Mutter, unkoordiniertes Umsichschlagen, Weinen, schwere Erregtheit. Jene Eulenspiegel-Stimmung und dieses angstvolle Gebaren könnte vielleicht so erklärt werden, daß der schwere Pertussisanfall der sog. Urangst besonders ähnlich ist. — Hier reihen sich unmittelbar die angstbeschwerten Krankheitsbilder des Pseudocroup, der echten Kehlkopf- und absteigenden

Diphtherie, des Asthma bronchiale, schwerer Morbillenprodrome an, aber auch akute Herz- und Lungenerkrankungen, die zu Atemenge führen. Weiter sind blutende Verletzungen zu nennen, insbesondere heftige Epistaxis, die gelegentlich schwere Angsterscheinungen auslösen; diese können dann ihrerseits die Blutung steigern. Daran reiht sich die Angst vor dem Vergiftungstode selbst bei harmlosen Anlässen, genährt einerseits von den Märchen her (Dornröschen, Aschenbrödel), andererseits von den übertreibenden Warnungen der Erwachsenen und boshaften Neckereien größerer Kinder. Ich erinnere mich eines nervösen 7jährigen Knaben, der ein Stückchen dürrer Wurst mit der schimmelbesetzten Haut gegessen hatte und danach in schwerer Angst Todesfurcht verriet, eines 5jährigen Jungen, der seine Hände mit Tinte beschmiert hatte und vom älteren Bruder damit in Todesangst versetzt wurde, eines kleinen Mädchens, das einen angefaulten Apfel verzehrt, gar manches Kindes, das sich mit einer gebrauchten Schreibfeder gestochen hatte. — Schmerzhafte Erkrankungen des Unterleibes alarmieren wegen der Appendixgefahren nicht nur die Erwachsenen, sondern auch neurotische Kinder empfangen den Arzt dabei öfters mit den Worten: „Ich habe solche Angst!" Ähnliches gilt auch bei Kopfschmerz, Nackensteife (Meningitisangst), wiederholtem Erbrechen in Familien, die bereits von Basilarmeningitis heimgesucht wurden, bei Exanthemen, Anginen (Scharlach- und Diphtherieangst). Alles das ist auch ein deutlicher Wink an den Arzt, nicht mit einem zweckwidrigen Benehmen, einem unbedachten Worte selbst das kranke Kind zu verängstigen. Seine Therapie muß auch diesem Gesichtspunkte nach Möglichkeit Rechnung tragen, notwendige schmerzhafte Eingriffe müssen mit kluger Einfühlung vorbereitet werden. Dann wird mancher Schaden verhütet, mancher dringende Eingriff nicht zu spät kommen, die Durchimpfung der Kinderwelt z. B. (Deutschland mit seiner Zwangsimpfung hat es ja besser) nicht soviel zu wünschen übrig lassen.

V. Theoretisches.

So hätten wir denn das Problem der Angst in Physiologie und Pathologie des Kindes dargestellt, soweit es unserem Wissen bis jetzt zugänglich ist. Nun wirft sich aber die weitere Frage auf, welche Stellung wir der Angst in unserem psychischen System, im *menschlichen* Seelenleben zuweisen. Auch das Tier kennt die drohende *Realangst* vor dem Feinde und flieht oder stellt sich. Aber wie kommt es zur Entwicklung der *Gewissens-*, der *neurotischen Angst* und ihrer Rolle im menschlichen Leben, diesen spezifisch menschlichen peinvollen Seelenäußerungen? Hier findet die Theorie — mag sein, daß es andere nur als Hypothese gelten lassen — ihre Stelle. Mir scheint die Angsttheorie *Freuds* so geschlossen und sinnvoll, daß ich sie hier kurz auseinandersetzen möchte.

Das Neugeborene mit allen seinen vererbten Entwicklungsmöglichkeiten ist, seelisch betrachtet, zunächst bar jeder persönlichen Färbung, ein *Triebbündel*. In der Berührung mit der Außenwelt, dem täglich neu wiederholten Erlebnis der Bedürfnisspannung und ihrer Lösung durch die Pflegeperson, der Entdeckung des eigenen Körperchens kommt das *Ich* zur Entwicklung. Es ist der Träger des Bewußtseins und unserer Verknüpfung mit der Umwelt. Es nimmt ihre Gefahren wahr — zunächst jene Bedürfnisse, wie Hunger, körperliches Unbehagen, dann die Abwesenheit der sonst bereiten Helferin, und immer neue — und lernt sie fürchten. Die *Angst ist zunächst die Reaktion auf ein ungestilltes Bedürfnis*. Es handelt sich da um *Gefahren der Umwelt*, die im Leben immer mannigfaltiger werden und um *Realangst* als Antwort auf sie. Aber wir haben an den Kindern auch Ängste beobachtet, denen keine sicht- oder greifbare Gefahr zugrunde lag, wir sprachen von *neurotischer Angst*, von *Gewissensangst*. Hier ist sie die Warnung nicht vor einer äußeren, sondern vor einer *inneren Gefahr*. Wo aber hat diese ihre Quelle? Unser Ich, das, was wir an uns menschlich nennen, hat uns bei unserer Entwicklung nicht bis in die letzten Tiefen jenes Triebbündels erfaßt, das wir einstmals waren. Es ist nur wie eine dünne Haut, etwa der Erdoberfläche gleich; innen aber, in der Tiefe gären unsere Triebe, Wildheit, lauernde, morallose Gewaltgier. *Freud* nennt diese seelische Unterwelt das *Es*. Das Ich prüft die Außenwelt, ist an ihre Sittengesetze gebunden, das Es aber, vom Ich nur mühsam gebändigt und von der Außenwelt abgeschlossen, meldet immer wieder seine morallosen Begierden an, um sie beim Ich durchzusetzen. Gegen diese Gefahr schützt sich das Ich mit *Angstsignalen*. So ist also die scheinbar gegenstandslose *neurotische* Angst zu verstehen. Aber noch von einer dritten Seite droht unserem Ich Angstgefahr. Es baut, an Vorbildern sich entwickelnd, in sich jenes innerseelische moralische Gesetz auf, das uns als *Gewissen* geläufig ist und von *Freud* als *Über-Ich* bezeichnet wird. Auch diese seelische Instanz meldet ihre Ansprüche beim Ich an. Folgt das Ich diesen Ansprüchen nicht, dann erfährt es Strafe in der Form der Reue, des Schuldgefühls. Ist das Über-Ich allzu strenge, knechtet es das Ich mit seinen allzu harten Forderungen, dann antwortet dieses wieder mit Angst vor solchem unerbittlichen inneren Richter: *Gewissensangst*. So ist unser Ich also von drei Seiten her von Angst bedroht: In der Form der Realangst, der neurotischen und der Gewissensangst. Die Menschwerdung hat uns befähigt, der Realangst des Tieres, des Kleinkindes in weitem Ausmaße Herr zu werden, aber wir bezahlen sie mit den zwei anderen Angstformen, die, dem Tiere fremd, spezifisch menschlich sind.

Dies der Rahmen der *Freud*schen Angsttheorie, und wir wollen nun noch ihre Einzelheiten dem Verständnisse näher bringen. Was hat es mit der neuerdings von den Schweizer Autoren aufgenommenen *Urangst* auf sich? Wenn wir von der schweren Last der Geburt sprechen, so

haben wir in der Regel nur die schmerzvolle Leistung der Gebärenden im Auge. Daß auch die Frucht schwerste Qual zu ertragen hat, wird uns Kinderärzten zwar immer wieder mit den Geburtsschädigungen in Erinnerung gebracht, wir denken aber nicht daran, daß sie auch als psychisches Erlebnis oder mindestens als sein Engramm eine tiefe Bedeutung haben könnte. Hier setzt *Freuds* geniale Nachdenklichkeit und *Stirnimanns* Genauigkeit ein: Die Geburt wird vom Fetus als schwerste Störung seines bis dahin wohligen Daseins erlebt, begleitet von der *Urangst*, dem Vorbild für alle späteren Ängste. Es ist sicherlich kein Zufall, daß der Name „Angst" mit dem lateinischen angustiae = Enge zusammenhängt. Alle künftige Angst ist mit dem Gefühle der Beengung, Beklemmung verbunden und von somatischen Zeichen begleitet, die ähnlich auch die passive Geburt begleiten. Nach der Geburt setzt die Mutter (Pflegerin) in der umfassenden Pflegeleistung die Bedürfnisdeckung fort. Ist die Mutter nicht zur Stelle, so kommt es zu folgender Erlebniskette: Wachsende Bedürfnisspannung — wachsendes Unlustgefühl — dunkles Erinnern der Urangst — Angst. Bald stellt die Mutter die Erfahrung um diese Zusammenhänge in den Dienst der Erziehung des Säuglings. Sie stellt sich böse, wenn er seine Triebforderungen ungestüm stellt, droht ihm *Liebesentzug* an; so erzielt sie vom Kinde jene Leistungen oder Verzichte, die sie für notwendig hält. Denn die Androhung des Liebesentzuges weckt in dem Säugling Angst, rührt also an eine alte, peinliche Erinnerung, und so verzichtet er auf die der Mutter unerwünschte Triebregung. *Freud* nennt diese Leistung *Verdrängung*. Wohl meldet sich der Trieb noch des öfteren, da tritt aber die Angst als Hemmnis, als Verdränger in Funktion. Welche Triebregungen aber sind es, die so unschädlich gemacht werden sollen? Es sind solche *libidinöser* und *aggressiver* Natur: Verpönte Liebes- und Angriffswünsche. Regt sich solch ein Trieb, so erfolgt ein Angstsignal. Allmählich verfällt er so dem „Vergessen", der Verdrängung. Stürmen aber solche verpönte Triebwünsche des Es gegen das noch schwachgefügte Ich des Kindes allzu heftig an, dann kommt es zu *neurotischer Angst*, und leicht entwickeln sich dann *Phobien* (Angst vor Tieren, Gegenständen, Plätzen). Die Angst vor einem ihm nahestehenden Menschen, den zu lieben oder zu hassen es nicht leicht wagen darf, verschiebt das Kind eben gern auf weniger gefürchtete Objekte. *Sublimierung* der Triebe, ihre Verschiebung also auf gestattete, meist „höhere" Ziele ist ja zu dieser Zeit noch recht selten.

Im Kleinkindesalter, im 4.—5. Jahre, spielen unter den verpönten Triebregungen die *genitalen* eine große Rolle. Die Angst vor Liebesentzug erhält nach *Freud* zu dieser Zeit die besondere Form der *Kastrationsangst*. Sie stellt sich nicht nur der Onanie, sondern auch anderen grobsinnlichen Wünschen des Kindes in den Weg. Beim Knaben sind es nicht nur unverständige Drohungen, die solch eine Angst ermöglichen, sondern

oft auch Beobachtungen des weiblichen Genitales, also das Wissen um penislose Geschöpfe. Beim Mädchen scheinen die Clitoris, daneben masochistische Wünsche des Ichs um das Genitale die analoge Rolle zu spielen. Der *Ödipuskomplex* (libidinöse Wünsche des Knaben nach der Mutter, aggressive gegen den Vater, umgekehrt beim Mädchen die Liebesbindung an den Vater mit feindseliger Einstellung gegen die Mutter) wird unter der Wirkung jener „Kastrationsangst" überwunden, und der Aufrichtung des Über-Ich werden so starke Energien freigemacht. Da wir dieser Gewissensinstanz unsere idealisierten Eltern einverleibt haben, so sind sie uns geradezu zum richtunggebenden, inneren Sittengesetz fürs ganze Leben geworden. So lebt also in der *Gewissensangst* die Angst vor dem Liebesentzuge der schützenden Eltern vom neuen auf. Ihre Intensität schwankt und kann, wenn sie das Ich überwältigt, zu schweren seelischen Störungen führen, wie sie auch schon bei Kindern mit Zwangsneurosen (wohl immer erst in der Vorpubertätszeit) zur Beobachtung kommen.

Schließlich schildert *Freud* auch noch die *Angstneurose* als eine Folge der Hemmung sexueller Befriedigung. Sie soll eine Folge der Einbrüche allzu großer unerledigter Reizmengen in das Seelenleben sein, vermutlich innerchemische Fehlabläufe zur Grundlage haben und bei Erwachsenen überaus häufig sein. Auch hier soll die Erinnerung des ersten traumatischen Einbruches bei der Geburt fortwirken. Auch im Kindesalter scheint eine plötzliche Sperre gewohnter Triebabfuhr ähnliche Wirkungen haben zu können:

Beispiel 10. Hans Sch., $3^3/_4$jähr. erstes Ki. eines nervösen Va., einer sanften, hübschen Mu. Wiener. 2. Ki. $1^1/_2$jähr. Seit 2 Monaten ist Hans unleidlich. Will der Mu. nicht von der Falte weichen, muß von ihr überall mitgenommen werden, selbst wenn sie sich wäscht und badet. Früher in einem anderen Schlafraum untergebracht, setzt er jetzt durch, daß er erst mit den E. schlafen geht und zwischen ihnen gebettet wird. Die jüngere Schw. hat er wohl lieb, behandelt sie aber in den letzten Wochen schlecht. Er war immer sehr „nervös", appetitlos. Schlief früher mit einer Tante, sein Bett mußte zu dem ihren geschoben werden; manchmal mußte er beim Einschlafen ihre Hand haben. Ein 12jähriger Vetter, „frühreif", wohnt in demselben Hause; treibt mit der 6jährigen Schwester mutuelle Onanie („Va.-Mu.-Spiel"). Dieses Mä. treibt dann dasselbe Spiel mit Hans. Man ertappt die Kinder, straft sie und hält sie nun unter ständiger Aufsicht. Seither Hansens Wesensveränderung, die immer schwieriger wird. — Aus dem 1. Gespräch: Ich: Wen hast Du lieb? — Hans: Alle. — Ich: Aber wen am meisten? — Hans: Die Mutter. — Ich: Wen noch? — Hans: Großvater und Großmutter. — Mutter: Wen noch? — Hans: Niemand. — Ich äußere der Mu. gegenüber die Vermutung, Hans sehe in seinem Va. den begünstigten Nebenbuhler. — Mutter: Ja, das ist mir auch schon aufgefallen; er hat den Vater nicht mehr so lieb wie früher, will nicht mit ihm ausgehen.

Zum Schlusse noch einige Bemerkungen über die Rolle der Angst in der Erziehung! Ich habe an anderer Stelle [1] ausgeführt, der Inhalt

[1] *Friedjung:* Die Fehlerziehung in der Pathologie des Kindes. Wien: Julius Springer 1931.

der Erziehung sei es, das nach dem Lustprinzip funktionierende Kind zu allmählicher Anerkennung und Annahme des Realitätsprinzipes zu bestimmen. Das Ziel ist der *realitätsangepaßte* Mensch! Und wenn wir auch dem Kinde unnötige Angst ersparen wollen, weil sie ja unlustvoll ist, so muß uns doch klar sein, daß *Erziehung ohne Angst* unmöglich ist. Angst vor Liebesentzug ist unser wesentlichstes Mittel zur Bändigung des kindlichen Trieblebens im Interesse seiner Kultivierung. Das Angstsignal leitet die notwendigen Triebverdrängungen in die Wege. Aufgabe einer wissenschaftlich fundierten Erziehung muß es sein, das richtige Maß der angedrohten und angewandten Angst zu finden, das Tempo und den Umfang unserer Forderungen nach Realitätsanpassung zweckmäßig zu wählen. Unsere Umwelt aber so zu gestalten, die gesellschaftlichen Einrichtungen mit solcher Weisheit zu treffen, daß das von *Freud* so beklagte „Unbehagen in der Kultur" auf ein Mindestmaß herabgesetzt werde, muß die Aufgabe unserer heißesten Bemühungen sein.

Wien, Ebendorferstraße 6.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München.
Direktor: Geh.-Rat Prof. *v. Pfaundler*.)

Körpernahe Zucker in der Säuglingsernährung.

Von

Günther Malyoth.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. August 1934.)

I.

Der Säugling braucht zu seiner Ernährung Kohlehydrate. Dieser sogar sehr hohe Bedarf ist nicht nur calorisch, sondern auch funktionell bedingt. Mit dem Älterwerden des Säuglings steigt der funktionelle Bedarf und liegt dann weit über dem des Neugeborenen. Um ihn zu decken, stehen Kohlehydrate verschiedener Herkunft zur Verfügung. Auf Grund unserer praktischen Erfahrung in der Säuglingsernährung haben wir dieses Angebot an Kohlehydraten geordnet, und da wir ihre Wirkungsweise kennen, sie je nach Bedarf angewandt. Dieses System hat einerseits zur Bevorzugung, andererseits zur Ausscheidung bestimmter Zucker geführt. Daß dabei gerade der Milchzucker, dem die Natur als spezifisches Produkt der Milchdrüse von Säugetieren eine bevorzugte Stellung eingeräumt hat, in der Ernährung, soweit er nicht in der Milch vorhanden ist, ausscheidet, gibt immer wieder zu denken.

Der Milchzucker ist ein Disaccharid, das erst in der Brustdrüse durch sterische oder sogar strukturelle Umlagerung, wie *v. Wendt* annimmt, gebildet wird. *Röhmann*[1] glaubt, daß hierbei spezifische Enzyme tätig sind. Mit welchem Zweck aber gerade als Anteil des Milchzuckers die im Stoffwechsel als schwer angreifbar bekannte Galaktose gebildet wird, bleibt völlig unklar. In der Anordnung zum Disaccharid kann das Versagen des Milchzuckers bei künstlicher Ernährung wohl nicht gelegen sein, da wir bei anderen Disacchariden gute Wirkungen beobachten. Daß sie alle vor ihrer Resorption erst in Monosaccharide gespalten werden müssen, läßt einen Nachteil zunächst nicht erkennen; wenigstens sind ihnen die Monosaccharide selbst deshalb keinesfalls überlegen.

Hier handelt es sich also um nicht leicht zu übersehende Resorptionsfragen. Man kennt die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Zucker, man hat, um den Fragen der Resorption näherzukommen, ihre Wanderung durch tote und überlebende oder richtiger absterbende Membranen studiert und auch Resorptionsversuche am lebenden Darm im Tierexperiment vorgenommen. Durch diese Versuche sind wir weitergekommen, aber nicht im Sinne unseres Einordnungssystems, sondern in der Erkenntnis, daß hier einfache physikalische Gesetze sich nicht

ohne weiteres erfüllen. Daß Lipoid- und Wasserlöslichkeit, Diffusion und Osmose, Filtration und Quellung und noch andere an den Grenzschichten sich abspielende Vorgänge als Triebkräfte mitwirken, soll nicht außer acht gelassen sein. Es ist das Verdienst von *Paffrath*[2], die Bedeutung des osmotischen Druckes gerade für die Zucker, die wir verwenden, gezeigt zu haben. Man hat aber trotzdem erfahren müssen, daß ausgezeichnet wasserlösliche, gleichgut diffundierende Zucker verschieden resorbiert werden. Nicht nur Disaccharide, sondern sogar auch isomere Monosaccharide ergeben erheblich verschiedene Resorptionsgeschwindigkeiten. Diese Resultate sind nicht etwa infolge der nicht ganz einfach zu handhabenden Methoden konstruiert worden, denn *Cori*[3] vor allem hat diese Fragen mit einwandfreien Methoden geprüft, und es besteht kein Zweifel, daß gewisse Zuckerarten bei der Resorption bevorzugt werden, daß der Darm somit auswählende Resorption treibt. Auf Grund dieser Erscheinungen spricht *Cori* von nahrungseigenen und nahrungsfremden Zuckern. Damit bezeichnet man die Resorption als einen *wahren Lebensvorgang*, der in innigster Abhängigkeit vom Gesamtorganismus steht, und man stellt sich den reinen physikalischen Vorgängen gegenüber.

Es sind wohl Fragen der Resorption, wenn wir Kinderärzte ein Kohlehydrat auf seine Brauchbarkeit in der Säuglingsernährung hin beurteilen. Aber wir gehen, was notwendig ist, in unserem Urteil sofort weiter und begutachten das mit, was die Weiterverarbeitung des Zuckers betrifft. Trotz der Geheimnisse, die diese Weiterverarbeitung noch einschließt, urteilen wir also. Wir haben gelernt die Körpergewichtszunahme, die von verschiedenen Faktoren abhängig ist, richtig zu deuten. Wenn wir von richtigem Körperansatz, von Gedeihen beim Säugling sprechen, so meinen wir damit, daß die Körpergewichtszunahme durch den richtigen Einsatz der sie beeinflussenden Faktoren zustande gekommen ist. Es ist also mit der Resorption allein nicht abgetan; wir fordern auch die richtige Weiterverarbeitung der Kohlehydrate im Organismus. Ob diese mit der glatten Resorption gesichert ist, wage ich nicht zu beantworten. Es ist aber möglich, daß die Resorption weitgehend Vorbereitungen zu dieser Weiterverarbeitung trifft, und es ist durchaus denkbar, daß die Selektion von Zuckern im Darm gewissermaßen mit einer Voraussicht auf Weiterverarbeitung erfolgt. Bei dieser Anschauung sind Resorption und Weiterverarbeitung der Zucker enger aneinander gerückt und ich bin der Ansicht, daß man die vielleicht durch die Vorstellung der Darmwand mehr unbewußt entstandene Scheidung nicht so sehr als eine Trennung der Vorgänge auffassen sollte.

II.

Durch die vorliegende Arbeit, die den Zweck hat, einen Beitrag zu diesem Fragenkomplex zu liefern, soll versucht werden, nachzuweisen, ob es Zucker gibt, die die Bedingungen der Resorption und Weiterver-

arbeitung sehr gut erfüllen und es soll weiterhin gezeigt werden, in welcher Art ein Zucker zu konstruieren ist, damit er eine Bevorzugung erfährt, und zwar nicht nur im Resorptionsversuch, der ja allein nicht entscheidet, sondern beurteilt nach den Methoden des Kinderarztes. Auf die pathologische Kohlehydratverarbeitung und das Gärungsproblem soll in dieser Abhandlung nicht eingegangen werden. Dieser Verzicht findet seine berechtigte Erklärung darin, daß der hier zur Beschreibung kommende Zucker ein Dextrin-Maltosegemisch ist und daß wir die Überlegenheit solcher Gemische, das sind unsere Nährzucker, gegenüber anderen Kohlehydraten in dieser Beziehung seit langem kennen. Selbst bei schweren Störungen in der Ernährung des Säuglings greifen wir ausschließlich zu ihnen. Diese Dextrin-Maltosegemische werden gewonnen durch den enzymatischen Abbau der Stärke, wobei als Enzym Malzamylase verwendet wird, die man solange auf den Stärkekleister einwirken läßt, bis ungefähr 50% Maltose und 50% Dextrin entstanden sind. Dann wird das Ferment zerstört und die Zuckerlösung zur Trockne gebracht.

Die fortschreitende Entwicklung der Enzymforschung verfolgt, gestützt auf zuverlässige Methoden, die Spezifität und den Wirkungsmechanismus amylatischer Fermente. Dabei erweisen sich die Amylasen immer mehr als nicht einheitlich. *Kuhn*[4] und, unabhängig von ihm, *Ohlsson*[5] haben bei ihrer Aufklärung über die Struktur der Stärke die wichtige Entdeckung gemacht, daß bei der Einwirkung der Amylasen je nach ihrer Herkunft entweder α- oder β-Bindungen im Stärkemolekül zur Lösung kommen. Es entstehen also der Art der Amylase entsprechend beim enzymatischen Abbau der Stärke α- oder β-Maltose neben den dazugehörigen Dextrinkörpern. Ist die Amylase des Malzes wie bei der Herstellung der Nährzucker als Enzym tätig, so resultiert β-Maltose und eine in den β-Bindungen desaggregierte Stärke, der Dextrinkörper. Der enzymatische Abbau der Stärke mittels der Amylase des Organismus heißt Verdauung der Stärke. Diese Amylase, die von der Pankreasdrüse geliefert wird, greift das Stärkemolekül aber so an, daß α-Bindungen zur Lösung kommen. Die Amylasen greifen also verschieden an, sie zeigen sog. eindeutige Spezifität. Die pflanzliche Amylase läßt vornehmlich β-Maltose, die tierische Amylase α-Maltose bei der Spaltung der Stärke entstehen. Ob man so generell zwischen tierischen und pflanzlichen Amylasen in Zukunft wird unterscheiden können, müssen die weiteren Forschungen ergeben. Nach den Untersuchungen von *Waldschmidt-Leitz* und *Reichel*[6], denen die Trennung der Amylasen mittels Adsorption an Tonerde gelungen ist, enthält die Gerste vornehmlich β-Amylase und ganz wenig nicht aktive α-Amylase. *Willstätter* und *Rohdewald*[7] haben sich die Prüfung der Amylasen der Leukocyten zur Aufgabe gemacht. Es ist interessant und wichtig zu erfahren, daß die leukocytären Amylasen zum α-Typ gehören und die Leukocyten in großer Konzentration ein in dieser Richtung spaltendes dextrinbildendes Enzym besitzen.

Die Stärke, so wie sie aus den Speicherorganen und aus den Samen der verschiedenen Pflanzen gewonnen wird, ist aber keine einheitliche Substanz. Neben der Amylose enthält sie noch einen zweiten Stoff, das Amylopektin. Die mengenmäßige Verteilung der beiden Stoffe ist in den verschiedenen Pflanzen und deren Organen verschieden. Der chemische Aufbau dieser Substanzen ist noch nicht ganz geklärt. In der Amylose denkt man sich, den Untersuchungen von *Kuhn* folgend, α- und β-Bindungen zwischen den Glukoseresten in Abwechslung vorhanden. Den Aufbau der zweiten Stärkekomponente des Amylopektins, stellt man sich in ähnlicher Weise vor, nur ist die Oberfläche dieses Polysaccharids noch mit Phosphat verestert. Dadurch ist das Amylopektin nicht nur äußerlich der sog. tierischen Stärke, dem Glykogen, sehr ähnlich.

Baut man nach alledem also, um zu einem Nährzucker zu kommen, die Stärke nicht wie bisher mit einer pflanzlichen, sondern mit einer tierischen Amylase ab, so hat man im Sinne der Körperfermente, mit anderen Worten, der Stärkeverdauung abgebaut. Es galt nun zu prüfen, ob ein so gewonnener Nährzucker in der Ernährung mehr leistet, d. h. ob er bei den Resorptions- und Weiterverarbeitungsvorgängen bevorzugt wird. Wir haben ein derartiges Dextrin-Maltosegemisch hergestellt, haben aber nicht mit Pankreassaft abgebaut, sondern, weil es einfacher, besser und sauberer ist, mit einer im gleichen Sinn spaltenden Amylase, einer α-Amylase aus einer besonders vorbereiteten Aspergillusart. Selbstverständlich haben wir, um mit den anderen Nährzuckern im Ernährungsversuch vergleichen zu können, das Verhältnis von Maltose zu Dextrin wie in jenen gewahrt. Nachdem 50% Maltose und 50% Dextrinkörper entstanden waren, wurde das Ferment durch Aufkochen zerstört und die honigfarbene Zuckerlösung zur Trockne gebracht. Dieser neu gewonnene Nährzucker ist gut löslich und angenehm im Geschmack. Seine Süßkraft ist ebenso gering wie die der bisherigen Dextrin-Maltosegemische*.

Folgende Kurven zeigen als Repräsentanten aus zahlreichen ähnlichen herausgenommen die Wirkung dieses Dextrin-Maltosegemisches in mehrfacher Richtung, verglichen mit anderen Nährzuckern.

Trotz der individuellen Verschiedenheiten bei der Kohlehydratverarbeitung mag es berechtigt erscheinen, die verschiedenen Nährzucker in Abwechslung unter tunlichster Einhaltung gleicher äußerer Bedingungen an einem Kinde zu erproben. Bei einem gesund bleibenden Kind ist die Darmempfindlichkeit durch längere Zeit hindurch wohl annähernd gleichbleibend. Es wurde bei diesen Zuckerernährungsversuchen auf die Wirkungen geachtet, die bei der Verabreichung von Kohlehydraten an

* Die für die Ernährungsversuche nötigen großen Mengen Nährzucker wurden auf Grund unserer Anregung von der Allgäuer Alpenmilch A.G. Biessenhofen, später von der Alete pharm. Produkte G.m.b.H. München kostenlos hergestellt. Wir sprechen den Gesellschaften dafür unseren Dank aus.

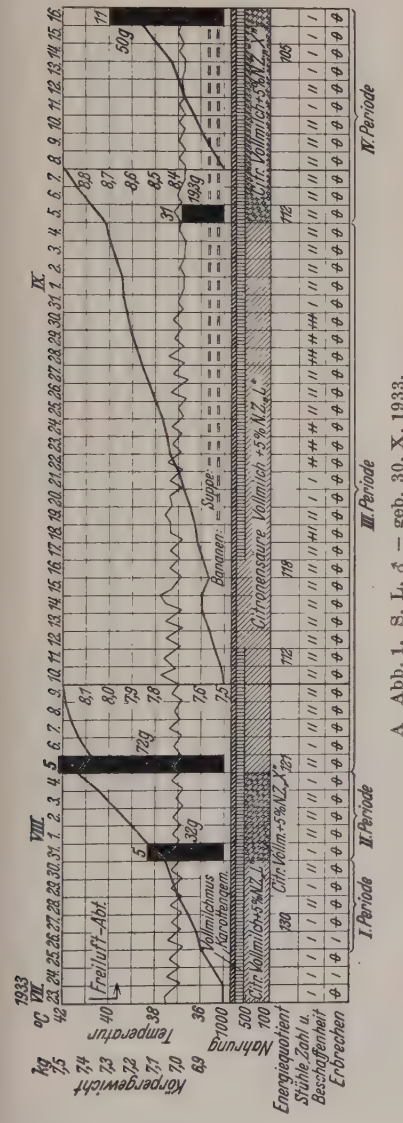
Säuglinge immer zur Auslösung kommen. Der Einfluß auf die Stühle wurde studiert. Trotzdem nur Dextrin-Maltosegemische zur Anwendung kamen, von denen wir wissen, daß sie einer Dyspepsie entgegenwirken und die Gärung hintanhalten, war es doch nötig, bei dem andersartig konstruierten Nährzucker die Beeinflussung der Stühle sorgfältig zu beobachten, denn Kohlehydrate stellen das wichtigste Substrat der Gärung dar. Weiterhin wurde auf Temperaturerhöhungen, die alimentär bedingt, vom Zuckergehalt der Nahrung verursacht sein konnten, geachtet. Hauptsächlich wurde die Beziehung der Nährzucker zum Verhalten der Gewichtskurve festgestellt. Wenn auch ein Kohlehydrat beinahe spezifisch sich auf die Gewichtszunahme auswirkt, so war die Deutung nachfolgender Kurvenbilder mit der bloßen Feststellung einer Gewichtszunahme nicht erschöpft. Wie in der Einleitung auseinandergesetzt wurde, erstreckte sich auch hier die Beurteilung auf richtigen Körperansatz. Bei der Beziehung der Kohlehydrate zur Retention von Wasser im jugendlichen Gewebe war besonders darauf zu achten, ob nur gewissermaßen die Vorstufe des Gewebsaufbaues, die Quellung erreicht wird oder ob es wirklich bis zur Fixation, zum richtigen Körperansatz kommt. Weiterhin war es wichtig, festzustellen, daß die günstige Wirkung in bezug auf Körperansatz nicht kurzlebig, sondern dauernd ist, sich also durch längere Zeit hindurch nicht erschöpft. Nicht nur dieses „Wachstum im Dezimalsystem" wurde registriert, sondern auch der Fortschritt in der Erlernung der Funktionen beobachtet und auf das Wohlbefinden, die Trinklust und die Zufriedenheit des Säuglings großer Wert gelegt. Die äußeren Bedingungen gestalteten sich insofern günstig, als die meisten derartigen Zuckerernährungsversuche an Säuglingen vorgenommen wurden, die auf der Freiluftstation untergebracht waren. Dazu kam, daß dort nur 2 oder 3 Säuglinge gleichzeitig lagen, denen man eine ganz besondere Sorgfalt angedeihen lassen konnte und sie so gewissermaßen „Einzelpflege" erhielten. Die äußeren Bedingungen so günstig zu gestalten ist ebenso wichtig wie das Einhalten des Nahrungsmaßes während der Vergleichsperioden, um die Unterschiede der einzelnen Zucker bei der Ernährung deutlich zu machen.

Nachstehendes Kurvenbild A (Abb. 1)* zeigt Versuche, bei denen Nährzucker Löflund (N.Z. „L.") gegen den neu hergestellten Nährzucker

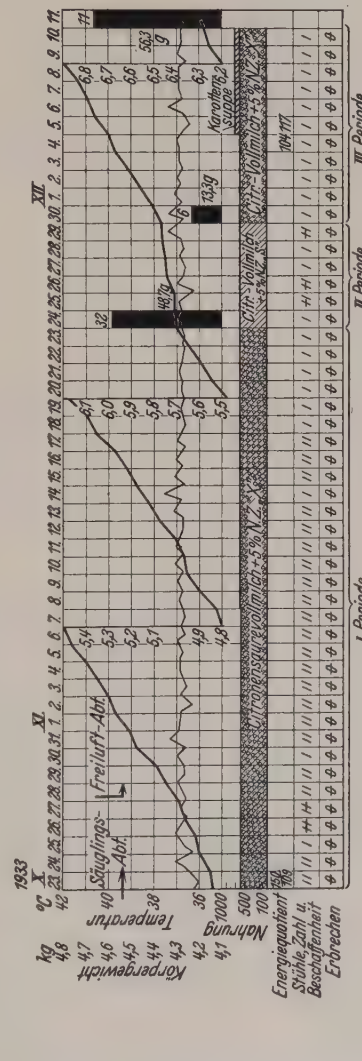
* Diese sowie 6 weitere derartige Kurven wurden in der Klin. Wschr. **12**, 1930 (1933) veröffentlicht.

Die vertikalen dicken Stäbe geben neben der in der Klinik geführten üblichen Gewichtskurve (dick gezeichnete Kurve) die Zunahmen graphisch wieder. Sie sind jeweils am Ende einer Zuckerperiode aufgestellt. Die Zahl am oberen Ende des Stabes gibt die Anzahl der Tage der Periode an. Die Zahl neben dem Stab drückt die durchschnittliche Tageszunahme in Gramm während dieser Periode aus. Die Art und Menge der Nahrung ist am unteren Rand der Kurventafel angegeben. Die schräge, mit kleinen Kreisen versehene Schraffierung und die Bezeichnung N.Z. „X" sollen die Tage kennzeichnen, an denen der neue Nährzucker, statt des

X (N.Z. „X") in der Nahrung abwechselnd ausgetauscht ist, verabreicht an einen darmgesunden, älteren Säugling mit einem gut abheilenden Pleuraempyem.



A Abb. 1. S. L. ♂ — geb. 30. X. 1933.



B Abb. 2. M. E. ♀ — geb. 28. VI. 1933.

bisherigen, in der Nahrung enthalten war. Die Zahlen unter der Nahrung geben den Energiequotienten in Calorien an.

Bezeichnung der Stühle: Zahl und Beschaffenheit. | normal; + weich; × schleimig; ≈ wäßrig; — dünn; ⌀ kein Stuhl.

In der I. Periode wurde 5 Tage lang das Körpergewicht beobachtet bei einer Nahrung, die aus Citronensäurevollmilch 600 ccm bestand, der 5% Nährzucker Löflund zugesetzt war. Daneben wurden noch 200 ccm Mus aus Vollmilch und 100 ccm Karottengemüse verabreicht. Mit 130 Calorien errechnete sich der Energiequotient. In diesen 5 Beobachtungstagen betrug die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme 32 g.

In der II. Periode, die ebenfalls 5 Tage dauerte, wurden bei Belassung des Nahrungsquantums und der Zusammensetzung nur die 5% Nährzucker Löflund gegen 5% des Nährzuckers X ausgewechselt. Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme betrug in der II. Periode 72 g. Durch diesen mächtigen Gewichtsanstieg verringerte sich der Energiequotient auf 121 Calorien.

Die III. Periode erstreckte sich über 31 Tage. In ihr kam wieder Nährzucker Löflund zur Verwendung. Die Gewichtskurve zu Beginn dieser Periode war kurz gefallen und stieg dann langsam weiter. Um aber ausreichend zu ernähren und um damit die Gewichtskurve zu heben, wurde erst einige Tage lang das Vollmilchmus durch die höher calorische Citronensäurevollmilch ersetzt. Später wurden Bananen und Suppe beigefüttert. In dieser Periode betrug die durchschnittliche tägliche Zunahme nur 19,3 g. Das Allgemeinbefinden des Säuglings war gut, die Temperaturen waren bei Beginn dieser Periode leicht erhöht, aber nicht alimentär bedingt. die Stühle waren im zweiten Teil dieser Periode neben normalen teilweise weich.

Beim Eintritt in die IV. Periode betrug der Energiequotient 112 Calorien. Es wurde die Nahrung belassen, nur wurden die 5% Nährzucker Löflund in der Citronensäurevollmilch gegen Nährzucker X ausgetauscht. In dieser 11tägigen Periode betrug die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme 50 g. Diese Zunahme sah man dem Säugling ordentlich an. er war zufrieden, trotzdem der Energiequotient gegen Ende der IV. Periode nur 105 Calorien betrug. Die Stühle waren normal und ließen sich aus den Windeln schütteln. Zu Temperaturerhöhungen kam es bei der Gabe des Nährzuckers X niemals.

Das Kurvenbild B (Abb. 2) zeigt Versuche, bei denen Nährzucker X (N.Z. „X") gegen Nährzucker Soxhlet (N.Z. „S.") in der Nahrung ausgetauscht wird, verabreicht an einen 4 Monate alten Säugling, der gerade abgestillt wurde und mit einer Dystrophie und einer Furunkulose 4 Wochen vorher eingeliefert worden war. Durch die lange I. Periode soll die Nichterschöpfbarkeit der Körpergewichtszunahme bei der Gabe von Nährzucker X in der Nahrung gezeigt werden.

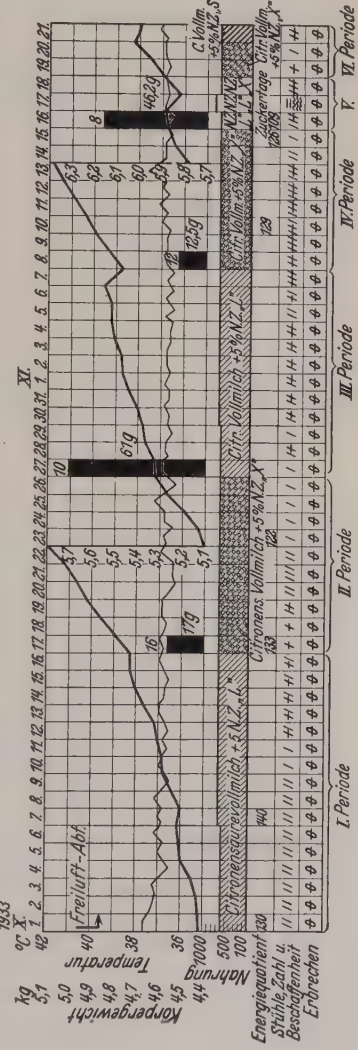
Gutes Gedeihen bei Zwiemilchernährung. Neben Frauenmilch wurde Citronensäurevollmilch mit Nährzucker X gegeben, auf die am 23. 10. auch abgestillt wurde. Die Abstillung ging glatt, die Körpergewichtskurve stieg sehr gut und kontinuierlich an und erfuhr durch das Verlegen von der Säuglingsabteilung auf die Freiluftabteilung keine Änderung im Charakter.

Die I. Periode der Beobachtung wurde auf 32 Tage ausgedehnt. Die durchschnittliche tägliche Zunahme betrug 48,7 g. Die Stühle waren normal. Wohlbefinden und Zufriedenheit kommen zum Ausdruck.

Als II. Periode schloß eine 6tägige Beobachtung an, bei der in der Citronensäurevollmilch die 5% Nährzucker X gegen Nährzucker Soxhlet, dem Prototyp der Nährzucker, ausgewechselt wurden. In dieser Periode betrug die durchschnittliche tägliche Zunahme 13,3 g. Die Stühle waren neben normalen weicher geworden und hafteten an der Windel. Wohlbefinden auch während dieser Zeit.

In der III. Periode wurde wieder auf den Nährzucker X in derselben Weise zurückgegangen. Sofort stieg die sich in der II. Periode stark abflachende Gewichtskurve in der III. Periode wieder an, um in ganz ähnlicher Weise wie in der I. Periode

zu verlaufen. In den letzten 6 Tagen wurde die durch das Ansteigen des Körpergewichtes sich verringernde Calorienzahl durch die notwendig werdende Zulage von 100 ccm Karottensuppe wieder etwas erhöht. Nicht erst dadurch zeigt sich, wie aus dem gesamten Kurvenbild hervorgeht, die Überlegenheit des Nährzuckers X gegenüber dem Nährzucker Soxhlet. Auffallend gebessert hatten sich die Stühle in der III. Periode, sie ließen sich aus der Windel schütteln. Zu alimentär bedingten Temperaturerhöhungen kam es nicht. Das Kind wurde in sehr gutem Allgemeinzustand, rund und fest am Körper, am 11. 11. entlassen.



C Abb. 3. W. S. ♂ — geb. 20. VII. 1933.

Das Kurvenbild C (Abb. 3) zeigt Versuche, bei denen Nährzucker Löflund (N.Z. „L.") gegen Nährzucker X (N.Z. „X") in der Nahrung abwechselnd ausgetauscht wird, verabreicht an einen 6 Wochen vorher darmgeschädigten, jüngeren Säugling, der damals (vor Beginn des Kurvenbildes) bei uns mit einer schweren akuten Ernährungsstörung (Intoxikation) aufgenommen wurde. Zum Schluß des Kurvenbildes werden Zuckerbelastungsversuche durch ausschließliche Zuckertage, nach dem Vorschlage *Paffraths* angestellt, gezeigt.

Die Ernährungsstörung hatte sich laut Anamnese innerhalb weniger Tage entwickelt. In der Klinik schafften kurze Teepausen, Normosalinfusion und vorsichtiger Beginn mit Frauenmilchernährung Besserung, so daß rasch auf Zwiemilchernährung übergegangen werden konnte. Neben Frauenmilch wurde erst holländische Anfangsnahrung und dann Citronensäurevollmilch mit 5% Nährzucker Löflund gegeben, auf die auch am 28. Tag des Klinikaufenthaltes ganz übergegangen werden konnte. Die Abstillung ging glatt; Gedeihen, Wohlbefinden und regelmäßige Gewichtszunahme bestanden in der Folgezeit.

Das Kurvenbild beginnt am 47. Tag des Klinikaufenthaltes mit der I. Periode, in der in 16 Tagen die Wirkungsweise von Nährzucker Löflund in Citronensäurevollmilch beobachtet wird. Trotzdem 130 Calorien ausreichend wären, blieb die Gewichtskurve nach einem mäßigen Anstieg durch mehrere Tage hindurch stehen. Dies gab die Veranlassung, die Nahrungsmenge von 600 ccm auf 650 ccm zu erhöhen, womit auch wieder ein Ansteigen des Körpergewichtes erreicht wurde, das durchschnittlich pro Tag 17 g betrug. Die Stühle wurden gegen Ende der I. Periode neben normalen weicher. Dieser I. Periode war eine 11tägige (nicht aufgezeichnet) vorausgegangen, bei der statt

Nährzucker Löflund dieselbe Menge Nährzucker X zur Citronensäurevollmilch zugesetzt war. In dieser vorausgegangenen Periode betrug die durchschnittliche Körpergewichtszunahme pro Tag 51 g bei normalen Stühlen.

Die auf dem Kurvenbild als II. Periode aufgezeichnete Beobachtungszeit betrug 10 Tage. In dieser Zeit wurde ohne Erhöhung der Nahrungsmenge der Nährzucker Löflund gegen Nährzucker X ausgewechselt. Es erfolgte daraufhin rascher, kontinuierlicher Gewichtsanstieg, bei durchschnittlicher täglicher Zunahme von 61 g. Die Stühle wurden wieder eindeutig normal.

In der sich anschließenden III. Periode wurde wiederum Nährzucker Löflund statt Nährzucker X in der Citronensäurevollmilch verabreicht. Um der sich abflachenden Gewichtskurve zum Anstieg zu verhelfen, wurde die Nahrungsmenge von 650 ccm auf 700 ccm erhöht, wozu die sich allmählich vermindernde Calorienzahl berechtigte. Trotz dieser Erhöhung der Nahrungsmenge war der Gewichtsanstieg gegenüber des Anstieges in der II. Periode nur ein mäßiger. Aus den 12 Tagen der Beobachtung errechnet sich eine durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme von 12,5 g. Der Gewichtsabfall am letzten Tag dieser Periode und die vermehrten, weichen Stühle gaben gerade Veranlassung, kritisch in die nächste Periode einzutreten.

In dieser IV. Periode kam wiederum Nährzucker X in der Citronensäurevollmilch zur Verwendung. Es ist auffallend, wie rasch Gewichtsanstieg eintrat und wie die Stühle zur Norm zurückkehrten. Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme betrug in der IV. Periode 46,2 g. Der Säugling war zufrieden, sein gutes Gedeihen fiel auf.

Nachdem am Ende der IV. Periode die Stühle wieder normal waren und nicht mehr an der Windel hafteten, konnte die V. Periode durchgeführt werden. Sie bestand aus 3 Zuckertagen. Am ersten Zuckertag, das ist in den ersten 24 Stunden, wurden in 710 ccm dünnem Tee 148,7 g Nährzucker Löflund verabreicht. Die Trinklust war nicht gerade groß, der Säugling schien nicht befriedigt. Zu Erbrechen kam es nicht. Neben 2 normalen Stühlen wurde ein weicher abgesetzt. Das Körpergewicht nahm um 20 g zu. Am zweiten Zuckertage wurden in 800 ccm Tee 180 g Nährzucker Löflund verabreicht. Trinklust wieder wie am Tage vorher. Erbrechen keines. Es wurden 2 dünne, mit Schleimfäden durchzogene und 3 wäßrige, schleimiggehackte Stühle, deren Reaktion gegenüber Lackmus stets sauer war, entleert. Das Körpergewicht nahm an diesem zweiten Zuckertag um 70 g ab. Zucker im Harn keiner. Gegen Abend wurde der Säugling unruhig, zum Auftreten von Fieber kam es nicht. Während der dritten 24 Stunden wurden 180 g Nährzucker X in 750 ccm Tee gegeben. Der Säugling machte einen zufriedenen Eindruck, zu Fieber und Erbrechen kam es nicht. Die Stühle hatten sich sehr gebessert, 3 weiche, nicht schleimhaltige, sauer reagierende Entleerungen traten auf. Das Körpergewicht war an diesem dritten Zuckertage um 80 g gestiegen.

Zur raschen Erholung wurde in der sich anschließenden VI. Periode wieder, wie vor der Zuckerbelastungsprüfung, 2 Tage lang Citronensäurevollmilch mit Nährzucker X gegeben. Am ersten Tage wurde ein weicher, am zweiten Tag ein normaler Stuhl entleert. Das Körpergewicht hatte an den beiden Tagen um 130 g zugenommen. Am letzten Tag der VI. Periode und des Klinikaufenthaltes wurde nochmals auf Nährzucker Soxhlet in der Citronensäurevollmilch zurückgegangen, weil der Säugling mit dieser Nahrung entlassen werden sollte. Es war an diesem Tag zur Entleerung von 2 weichen Stühlen gekommen und das Körpergewicht hatte um 40 g abgenommen.

Das Kurvenbild D (Abb. 4) zeigt Zuckerbelastungsprüfungen mit verschiedenen Nährzuckern, wie sie *Paffrath* [8] vorschlägt. *Paffrath* hat derartige Belastungsprüfungen mit Kinderzucker (Stoeltzner), Nährzucker, Traubenzucker, Rohrzucker und Milchzucker durchgeführt. Nach seiner

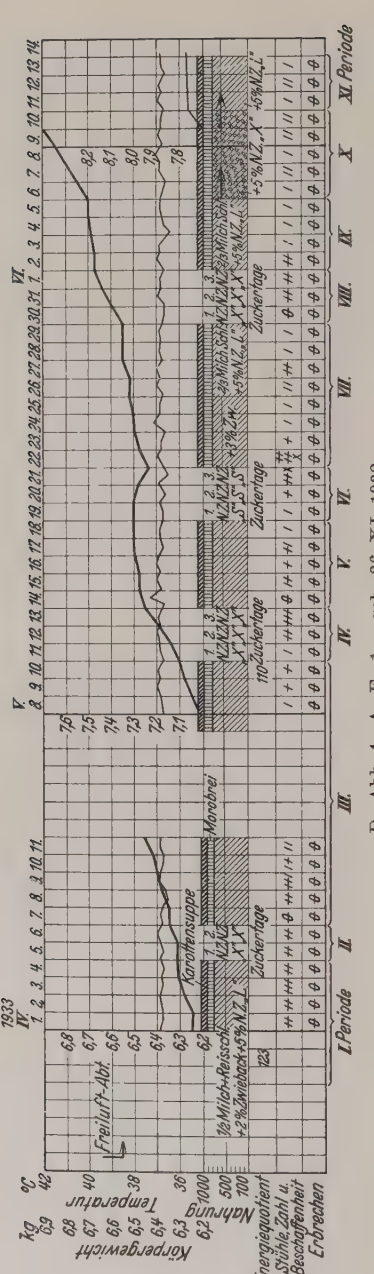
Ansicht ist es unzweckmäßig, die Bekömmlichkeit verschiedener Zucker bei darmgesunden Kindern in der Weise zu untersuchen, daß man einfach zur Milchverdünnung den üblichen 5%igen Zuckerzusatz macht. Er schlägt vor, in höheren Konzentrationen den Zucker gelöst in Tee, als ausschließliche Nahrung zu verabreichen, wobei er den Calorienbedarf mit 90—100 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht ansetzt und den Caloriengehalt der Nahrung, die vor dem Zuckerversuch gegeben worden war, berücksichtigt. Ungewohnte Überdehnungen des Magens durch größere Flüssigkeitsmengen sucht er zu vermeiden. Nur durch diese ausschließliche Verabreichung von Zucker im Tee glaubt er ausgleichende Fehler, die die Milch z. B. auf die gärungserregende Wirkung des Zuckers ausüben könnte, auszuschalten. Er beurteilt die Bekömmlichkeit der verschiedenen Zucker auf Grund folgender Merkmale: klinisches Verhalten; Trinklust; Auftreten von Erbrechen und Fieber; Beschaffenheit, Zahl und Reaktion der Stühle; Verhalten der Gewichtskurve; Auftreten von Zucker im Harn und Begutachtung des Allgemeinbefindens. Seinem berechtigten Vorschlag folgend wurden solche Zuckerbelastungsprüfungen mit den Nährzuckern in Abwechslung bei einem darmgesunden, 4 Monate alten Säugling, der wegen einer asthmatiformen Bronchitis auf der Freiluftabteilung lag, durchgeführt.

In der I. Periode, von der hier nur 4 Tage aufgezeichnet sind, wurde $^1/_2$ Milch-Reisschleim mit 2% Zweiback und 5% Nährzucker Löflund 800 ccm durch längere Zeit hindurch gegeben; daneben 150 ccm Morobrei und 100 ccm Karottensuppe. Das Kind gedieh gut, die Stühle waren weich, aber schön und nicht schleimhaltig.

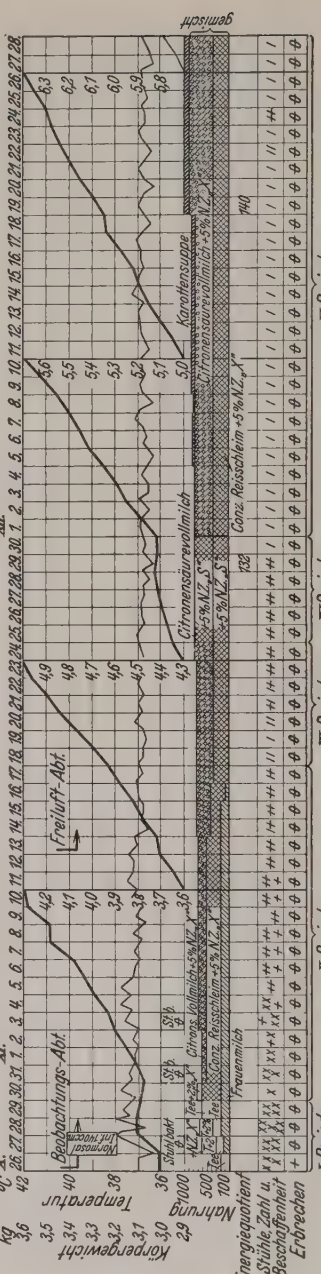
In der II. Periode kam als Zuckerbelastungsversuch während zweimal 24 Stunden Nährzucker X zur Verwendung. Und zwar wurden jeweils 900 ccm Tee mit 150 g Nährzucker verteilt auf 7 Mahlzeiten während 24 Stunden verabreicht. Es blieb bei 2 Entleerungen am Tage, sie bekamen wohl das Aussehen von Tee- oder Hungerstühlen, zeigten aber weder Schleimbeimengungen noch zerfahrenes Aussehen. Die Trinklust war groß, das Kind machte einen zufriedenen Eindruck. Zu Erbrechen oder Temperaturerhöhungen kam es nicht, ebenso nicht zur Zuckerausscheidung im Harn. Das Körpergewicht blieb am ersten Tage stehen und nahm am zweiten Tag um 30 g zu. — In der III. Periode wurde auf die ursprüngliche Nahrung zurückgegangen. Sie dauerte durch 4 Wochen hindurch und ist hier nur zum Teil aufgezeichnet; zu bemerken ist, daß am ersten Tag der III. Periode, also nach den Zuckertagen, kein Stuhl entleert wurde.

In der IV. Periode wurde dreimal 24 Stunden hindurch Nährzucker X in Tee verabreicht. Es wurden jeweils 180 g Nährzucker X in 900 ccm dünnem Tee, verteilt auf 6 Mahlzeiten, in 24 Stunden verabreicht. Die Trinklust war groß, das Kind machte einen sehr zufriedenen und gesättigten, ruhigen Eindruck. Der Stuhl am ersten Tage war normal; am zweiten Tage kam es zu 2 weichen und am dritten Tage zu 3 weichen Entleerungen, die aber frei von Schleim waren und nicht gehackt oder dyspeptisch aussahen. Ihre Reaktion war stets sauer. Erbrechen oder Temperaturerhöhungen bestanden nie; Zucker im Urin trat nicht auf. Das Körpergewicht nahm während dieser 3 Tage um insgesamt 140 g zu. Der Blutzuckerspiegel blieb unverändert.

Die V. Periode ist eine 5tägige Erholungszeit bei der ursprünglichen Nahrung. Stuhl trat nach der Zuckertoleranzprüfung, also am ersten Tag dieser Periode,



D Abb. 4. A. E. ♂ – geb. 26. XI. 1932.



E Abb. 5. E. O. ♀ – geb. 2. VI. 1933.

nicht auf. Während der übrigen Tage waren sie gelegentlich weicher, aber schön, sonst stets normal.

In der VI. Periode wurde für dreimal 24 Stunden Nährzucker Soxhlet in Tee verabreicht. Wiederum wurden in je 900 ccm je 180 g Nährzucker während 24 Stunden in 6 Mahlzeiten gegeben. Das Kind nahm den Tee gern, die Schwester gibt aber an, daß es nicht so befriedigt war wie während der vorangehenden Zuckertagversuche. Erbrechen sowie Temperaturerhöhung bestanden nicht. Auch wurde kein Zucker im Harn ausgeschieden. Das Körpergewicht blieb nach dem ersten Zuckertag stehen, nahm am zweiten um 20 g und am dritten Zuckertag um 40 g ab. Der Stuhl war am ersten Tag normal, am zweiten Tag weich; am dritten Tag wurde neben 2 weichen ein schleimiger Stuhl entleert.

Die Entleerungen nach den 3 Zuckertagen sind weich, 4 an der Zahl, neben einem fünften, schleimigen, etwas zerfahrenen Stuhl. Die Stühle wurden aber rasch innerhalb der Erholungsperiode VII. wieder normal. — In dieser VII. Periode wurde die Nahrung von $^1/_2$ Milch auf $^2/_3$ Milch mit 3% Zwiebackzusatz erhöht. Das Körpergewicht stieg sehr langsam an, das Kind fühlte sich wohl, die Stühle waren normal.

Die VIII. Periode bestand wieder aus 3 Zuckertagen. Zur Verabreichung kam Nährzucker X, und zwar wurden in den ersten 24 Stunden 182 g Zucker in 900 ccm Wasser verabreicht, am zweiten Tag 173 g in 670 ccm und am dritten Tag 115,4 g in 460 ccm. An den ersten beiden Tagen wurden 6 Mahlzeiten, in den letzten 24 Stunden 5 Mahlzeiten verabreicht. Trinklust und Zufriedenheit waren wiederum groß, zu Erbrechen und Temperaturerhöhungen kam es nicht. Am ersten Tag wurde kein Stuhl entleert, am zweiten und dritten Tag je 2 weiche saure Stühle ohne Schleimbeimengung. Das Körpergewicht hatte während der 3 Zuckertage regelmäßig zugenommen, insgesamt um 120 g.

Die IX. Periode diente der Erholung bei der ursprünglichen Nahrung, die wie bisher in der $^2/_3$ Milch-Reisschleim neben 3% Zwieback 5% Nährzucker Löflund enthielt.

In der X. Periode wurde für 5 Tage nur der Nährzucker Löflund gegen Nährzucker X in der Nahrung ausgetauscht. Eindeutig stieg das Körpergewicht rasch an, um beim Zurückgehen auf Nährzucker Löflund durch 3 Tage hindurch, das ist bis zur Entlassung, stehen zu bleiben.

Das Kurvenbild E (Abb. 5) zeigt die Auswirkung des Nährzuckers X (N.Z. „X") bei einem $4^3/_4$ Monate alten dyspeptischen und intoxizierten Säugling vom ersten Tage seiner Behandlung an. Diese wird auf der Beobachtungsabteilung durchgeführt und erst später erfolgt die Verlegung auf die Freiluftabteilung. Nach dem Reparationsstadium wird zum Vergleich eine Periode, in der Nährzucker Soxhlet in der Nahrung verabreicht wird, eingeschaltet. Außerdem kommt ein Nährzucker X, dessen Aschegehalt vermindert ist und weit unter dem des Nährzuckers Soxhlet liegt, zur Prüfung.

Anamnestisch erfuhren wir, daß seit 6 Wochen Durchfälle, 3—4 Entleerungen am Tage, mit Schleim durchsetzt, aber ohne Blutbeimischung bestanden. Ein größeres Geschwister befand sich gleichzeitig mit einer Ruhr bei uns in der Klinik. Im Stuhl jenes Kindes wurden Ruhrbakterien Typ E Cruse-Sonne nachgewiesen. Die Nahrung bei dem Säugling wurde draußen öfter gewechselt, die letzten 8 Tage bekam er eine Abkochung von Stempflemehl mit Wasser ohne Milch und wenig Rohrzucker. Bei der Untersuchung fanden wir einen sehr kleinen, dürftig entwickelten Säugling in äußerst schlechtem Ernährungszustand mit den Zeichen starker Austrocknung und miserablem Turgor und Fettpolster. Die Augen lagen tief, waren haloniert und blickten starr. Es bestand perorale Cyanose. Die Extremitäten waren kühl und blau, die Muskulatur hypertonisch, der Säugling wimmerte vor sich hin. Die Stühle waren schleimig, zerfahren und übelriechend. Die bak-

teriologische Untersuchung der Stühle ergab auch in der Folgezeit keine Paratyphus- und keine Ruhrbakterien.

Für den Rest des 26. 10. wurden 200 ccm Tee gegeben. In der Nacht vom 26. auf 27. 150 ccm Tee, am 27. 300 ccm Tee mit 2% Nährzucker X und gegen Abend des 27. und in der Nacht vom 27. auf 28. wurden 150 ccm Frauenmilch verabreicht. Am 27. wurden 140 ccm Normosallösung subcutan infundiert. Die Gabe von Herzmitteln wurde nötig. Die Stühle am 27. waren noch vermehrt, schleimig und gehackt. Das Kind war unruhig, Erbrechen bestand nur am Tag der Einlieferung. Am 28. wurden 150 ccm Tee ohne Zucker und 300 ccm Tee mit 2% Nährzucker X neben 200 ccm Frauenmilch verabreicht. Stühle waren noch vermehrt und auch noch mit reichlich Schleim durchzogen, aber erschienen schon etwas mehr gebunden. Die Temperaturerhöhungen erreichten 38°. Am 29. besserte sich das Allgemeinbefinden. Das Kind sah etwas frischer aus. Es wurden neben 200 ccm Frauenmilch 400 ccm Tee mit 2% Nährzucker X verabreicht. Die Gewichtskurve wurde in diesen Tagen ziemlich gehalten. Am 30. wurden neben 100 ccm Tee und 400 ccm konzentriertem Reisschleim, die 2% Nährzucker X enthielten, gerne genommen, ebenso wie weitere 200 ccm Frauenmilch. An diesem Tag besserte sich das Allgemeinbefinden sehr, nur ein schleimiger, aber schon gut gebundener Stuhl wurde entleert, so daß am 31. 10. bereits 100 ccm Citronensäurevollmilch mit 5% Nährzucker X zu 300 ccm konzentriertem Reisschleim, die wiederum 2% Nährzucker X enthielten, gegeben werden konnten. Daneben wurden wie auch an den folgenden Tagen die 200 ccm Frauenmilch beibehalten. Die Stühle waren weich und noch mit Schleimfäden durchzogen. Das Körpergewicht hatte am 31. 10. um 30 g zugenommen. Am folgenden und nächstfolgenden Tag wurde die Nahrungszusammensetzung und -menge beibehalten, nur wurden die 2% Nährzucker X auf 5% erhöht. Die Stühle an diesen beiden Tagen waren nur noch je 2, sie waren wesentlich besser und wurden schleimfrei. Das Körpergewicht an diesen beiden Tagen hatte um 100 g zugenommen und stieg von hier ab ziemlich regelmäßig die ganze II. Periode hindurch, in der die Abstillung noch vollzogen wurde, die glatt verlief.

Am Ende der II. Periode waren die Stühle normal, das Kind hatte frische Augen, sah aber noch blaß und mitgenommen aus. In dieser Zeit erfolgte noch die Verlegung auf die Freiluftabteilung.

In der III. Periode wurden in dem konzentrierten Reisschleim und der Citronensäurevollmilch je 350 ccm, die zusammengemischt wurden, 5% eines Nährzuckers X mit vermindertem Aschegehalt (N.Z. „X" aschearm 1) verabreicht. Die Gewichtskurve in dieser Zeit stieg unverändert an, die durchschnittliche tägliche Zunahme betrug 58,6 g; die Stühle waren normal. Das Kind gedieh zusehends.

In der IV. Periode wurde der Nährzucker X gegen Nährzucker Soxhlet ausgetauscht. Trotz eines Energiequotienten von 132 Calorien verlief die Gewichtskurve nur flach. Die Stühle waren weicher geworden, aber nicht schlecht.

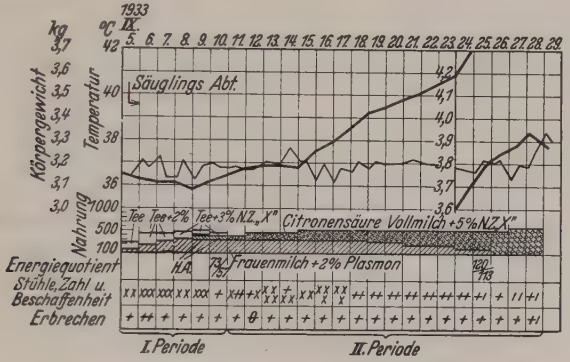
In der V. Periode kam abermals ein Nährzucker X (N.Z. „X" aschearm 2) zur Anwendung, der einen noch geringeren Aschegehalt als der in der III. Periode verabreichte besaß. Es wurden ebenfalls nur 5% Nährzucker wie bisher in die Citronensäurevollmilch mit konzentriertem Reisschleim gegeben. Sofort stieg die Gewichtskurve wieder stark an. Die Stühle wurden normal, das Kind war frisch und munter. Der Rest der V. Periode zeigt den Verlauf der nächsten Wochen und läßt erkennen, daß die Heilung von Bestand war und sich die Gewichtszunahme nicht erschöpfte.

Die Aschebestimmungen der Nährzucker, die hier zur Verwendung kamen, sind, durch mehrere Analysen bestimmt, folgende:

Nährzucker Löflund = 0,325%;
Nährzucker Soxhlet = 1,120%;

Nährzucker X = 0,638%;
Nährzucker X aschearm 1 = 0,515%;
Nährzucker X aschearm 2 = 0,311%.

Das Kurvenbild F (Abb. 6) zeigt die Auswirkung des Nährzuckers X bei einem 10 Wochen alten Säugling, der mit einer dyspeptischen Dystrophie und Mehlnährschaden zur Aufnahme kam. Der Nährzucker wurde frühzeitig auch schon in Tee verabreicht, das Kind wurde auf der Säuglingsabteilung gepflegt.



F Abb. 6. M. Th. W. ♀ — geb. 22. VI. 1933.

Anamnestisch erfuhren wir, daß der Säugling nicht gestillt wurde. Als Nahrung erhielt er vom zweiten Lebenstag an, 6 Wochen lang, wäßrige Abkochungen von Hafermehl (Knorr) ohne Zusatz von Milch. Die Menge betrug 600—700 ccm pro die. In jede Flasche kam ein Stück Rohrzucker. Stühle waren gut. Von der dritten Woche an bestand kein Gedeihen, keine Gewichtszunahme mehr. Mit 6 Wochen trat schlechter Zustand ein, jede Windel war voll schleimigen, grünen Stuhls; häufiges Erbrechen setzte ein. Die Nahrung wurde dann öfter gewechselt. In wenigen Tagen wurde Kufeke-Mehl und Stempfles Zwieback-Mehl, zuletzt auch Milch und Eiweißmilch versucht. Stühle blieben flüssig, manche waren etwas bröckelig. Das Kind kam immer mehr herunter, Wundsein trat auf.

Bei der Untersuchung fanden wir ein kleines, dürftiges, mitgenommenes Kind von grauem Aussehen, mit welker, schlaffer, schilfernder Haut. Das Unterhautzellgewebe war besonders am Rücken, aber auch am Unterbauch teigig anzufühlen, während es an den Beinen zu richtigen tibealen Ödemen gekommen war. Muskeltonus war leicht vermehrt. Die Trinklust war äußerst gering. Stühle waren schleimig und an Zahl vermehrt. Nach kurzer Teepause wurde vorsichtig Frauenmilch gegeben, neben der weiter Tee mit 2%, später 3% Nährzucker X verabreicht wurden. Am 5. und 6. Tag wurde neben erhöhter Menge Frauenmilch der 2% Plasmon beigegeben waren, holländische Anfangsnahrung versucht.

Am 7. Tag des Klinikaufenthaltes (Beginn der II. Periode) konnten schon, da die Stühle sich sehr gebessert hatten, 100 ccm Citronensäurevollmilch, die 5% Nährzucker X enthielten, gegeben werden. Trotz Verschwinden der Ödeme wurde das Körpergewicht durch die ersten Tage hindurch gehalten, um am 5., 6., 7. Tag schon anzusteigen. Am 10. Tag konnte die Citronensäurevollmilch auf 200 ccm erhöht und das Plasmon in der Frauenmilch gestrichen werden. Von da ab stieg das Körpergewicht regelmäßig und außerordentlich stark an. Das Allgemeinbefinden besserte sich rasch, das Kind gedieh gut. Nach der Fütterung spuckte

es gelegentlich Nahrung heraus, zu richtigem Erbrechen kam es nicht. Die Stühle waren weich, aber schön. Da die Eltern drängten, wurde die Abstillung rasch vollzogen. Am letzten Tag des Klinikaufenthaltes stieg die Temperatur an und das Gewicht nahm ab. Das Kind hatte einen geröteten Rachen bekommen, wurde trotzdem von den Eltern nach Hause genommen. Die Stühle blieben gut, das Allgemeinbefinden war durch die Temperaturerhöhung nicht beeindruckt; Erbrechen trat einmal auf.

Die Wirkung des neu hergestellten Dextrin-Maltosegemisches in den verschiedenen gezeigten Situationen ist wohl klar zu sehen. Die auffallende Zufriedenheit der Kinder, auch an den Zuckertagen, ist besonders erwähnenswert. Die guten Stühle sind ausdrücklich zu betonen. Die Körpergewichtsvermehrung ist eindeutig und erweist sich als richtiger Körperansatz.

An diesen Faktoren beurteilen wir, ob ein Kohlehydrat für die Ernährung des Säuglings geeignet ist oder nicht. Bei diesen Resultaten dürfen wir aber sagen, daß der Nährzucker X anderen überlegen ist. Auf Grund seiner Konstitution, die der Aufspaltung des Stärkemoleküls, wie sie die Pankreasdrüse auch durchführt, entspricht, und auf Grund der gezeigten Auswirkung bei der Ernährung der Säuglinge darf man wohl ferner sagen, daß es sich hier um ein Dextrin-Maltosegemisch handelt, das dem menschlichen Organismus näher gebracht wurde. Es erscheint mir richtiger, in solchen Fällen zunächst ganz allgemein von „körpernahen" Zuckern zu sprechen, statt von arteigenen und artfremden, wie *Cori* es vorschlägt.

III.

Welche Bedingungen müssen erfüllt werden, um einen Zucker „körpernah" zu machen oder welche Momente können oder müssen hinzukommen, um die Resorption zu erleichtern und die Weiterverarbeitung zu begünstigen bis zum richtigen Körperansatz, zum Wachstum?

Die Konstitution des Zuckers ist an erste Stelle zu setzen. Eine längere Kette, zum mindesten ein Disaccharid, erscheint von Vorteil. Die Fermente des Körpers können dann eine richtige Spaltung oder Umwandlung in die Resorptionsform noch vornehmen (s. Teil IV). Wohl auskristallisierte und gereinigte Monosaccharide sind schwerer umzuwandeln und wegen mangelnder oder gewissermaßen träger gewordener Restaffinitäten oder fehlender Begleitstoffe zur Bildung von Zwischenprodukten weniger befähigt.

Ein zweites begünstigendes Moment für die Resorption und Weiterverarbeitung der Kohlehydrate scheinen *gewisse Begleitstoffe* zu sein, besonders dann, wenn sie von den Zuckern gleich mitgebracht werden. Diese Begleitstoffe gehen möglicherweise Zwischenverbindungen mit den Zuckern oder ihren Resten ein, die ohne ihre Bereitschaft unter Umständen schwer zustande kommen oder vielleicht unterbleiben, wenn sie nicht von anderer Seite doch noch geliefert werden. Wir kennen solche

begleitenden Stoffe besser von den Eiweißkörpern her, wo sie ähnliche Aufgaben zu erfüllen haben. Aber da und dort finden sich in unserer Literatur auch Hinweise und Stoffe, die die Darmfunktionen steuern, die die Resorption der Kohlehydrate fördern, die sie aber auch zu Baustoffen machen, sie gewissermaßen organisch befestigen. Die Stoffe verhelfen den Kohlehydraten durch mehrere Phasen hindurch bis zu einem Ziel, dem Körperansatz. Ohne diese Stoffe wird vielleicht nur ein Teil der Aufgaben erfüllt. So kann z. B. die Möglichkeit bestehen, daß ein Kohlehydrat noch resorbiert wird, daß es — was zu seinen physiologischen Aufgaben gehört — Wasser an sich zieht und dadurch Quellung im Gewebe verursacht, daß aber die letzte Phase, die Fixation, wenn man so sagen darf, ausbleibt. Es kommt dann nicht bis zum letzten, dem richtigen Körperansatz, vielleicht nur bis zu einer Scheinzunahme. Die Arbeiten von *Aron*[9] sowie von *Heß* und *Unger*[10] lenkten die Aufmerksamkeit auf solche *Ergänzungsstoffe,* wie sie als Begleiter gewisser Polysaccharide der Mehle vorkommen. Diese Stoffe sollen sich nach Ansicht der genannten Autoren in Zusammenarbeit mit den Kohlehydraten hormonartig betätigen und wachstumsbegünstigend wirken. Die Möglichkeit, daß es sich um reaktionsfähige Phosphatbindungen, die zu solchen Zwischenverbindungen fähig sind, handelt, besteht. Daß sie in solchen Fällen herangezogen werden, habe ich früher schon ausgesprochen[11]. Gerade bei dem in dieser Arbeit beschriebenen Dextrin-Maltosegemisch halte ich eine derartige Betätigung frei werdender reaktionsfähiger Phosphatbindungen für wahrscheinlich. Sie entstehen durch die Aufspaltung des phosphorsäureveresterten Amylopektins, der zweiten glykogenähnlichen Stärkekomponente. Die Spaltung besorgen Phosphatasen, die die Pilzamylase begleiten. Dabei liegt die Vermutung nahe, daß bei einer derartigen Aufspaltung die freiwerdenden Bindungen dann für einen raschen Aufbau des Glykogens zur Verfügung stehen. Eine Erklärung für den überlegenen Gewichtsanstieg ist die erleichterte und vermehrte Glykogenbildung unbedingt. In neuerer Zeit findet eine derartige Ansicht, wenn auch noch entfernt, einige Stützen. *Verzár*[12] vermutet, daß bei der Resorption von Traubenzucker im Darm Phosphorylierung stattfindet und der Kohlehydratphosphorsäureester eine Art von Vermittlerrolle spielt. Seine Ansicht wird gefestigt durch den hauptsächlich von *Lundsgaard*[13] und von *Wertheimer* erbrachten Nachweis, daß das Phlorrhizin, das Phosphorylierungsvorgänge hemmt, die Glukoseaufnahme durch den Darm außerordentlich behindert. Es würde zu weit führen hier anzugeben, wie diese spezifische Behinderung, die die Annahme einer Vermittlerrolle der Phosphorsäure bei der Glukoseresorption und -rückresorption stützt, zur Erklärung des Phlorrhizindiabetes herangezogen, verwendet werden kann. Interessant ist immerhin diese bereits dem Intermediärstoffwechsel vorgeschobene weitere Rolle der Phosphorsäure. Der eingangs erwähnte Vorschlag, die Trennung in der Betrachtung von

Resorptionsvorgängen und Intermediärstoffwechsel nicht scharf durchzuführen, findet hierin eine Stütze.

Als andere Begleitstoffe, die dem Organismus die Zucker nahe zu bringen imstande sind, die Resorption zu erleichtern vermögen, sind die *Vitamine* zu nennen. *Schroeder* hat an der Klinik von *Stepp*[14] gefunden, daß Glukose unter Vitamin C-Einfluß im Darm beschleunigt resorbiert wird. *Abderhalden* und *Wertheimer*[15] haben festgestellt, daß die Verwertung von Kohlehydraten gestört ist, wenn Vitamin B_1 fehlt. Eine Reihe von solchen Abhängigkeiten wurden in letzter Zeit aufgedeckt; es würde zu weit führen, sie alle zu nennen. Die Stimulantien des Zellstoffwechsels, die Stoffe von Vitamincharakter mit der Aufgabe der Wachstumsförderung gehören hierher. *Glanzmann*[16] bespricht in einer großen Arbeit die Rolle der akzessorischen Wachstumsfaktoren und schildert die Wachstumsvorgänge in kolloidchemischer Betrachtung. Als zentrales Problem hat er gleich vielen anderen Autoren die Wasserbindung erkannt. Er knüpft die Wasserbindung an die Fähigkeiten der Kolloide, welche jedesmal wieder zur Entwicklung neuer Oberflächen durch Erhöhung der Dispersität führt und neue Wachstumsaffinitäten weckt. Er bestätigt die von *Czerny*[17] zuerst erfaßte Anschauung von der überragenden Bedeutung des Wassers für die Biochemie des Wachstums in der ersten Lebenszeit.

Beschäftigt haben mich diese Fragen nicht zuletzt deshalb, weil ein Aspergillus zum Stärkeabbau bei der Herstellung des hier beschriebenen Dextrin-Maltosegemisches verwendet wurde und weil man die Bildung von B-Stoff im Aspergillus niger hat nachweisen können. Wenn bei dem Nährzucker ein derartiger Stoff mitwirken würde, so müßte er durch das Filter gehen und müßte hitzebeständig sein.

Die neueren Vitaminforschungen haben die ersten Vermutungen über die Wirkungsweise der Vitamine bestätigt. Wenn *Hopkins*[18], den *Glanzmann* den eigentlichen geistigen Vater der Vitaminlehre nennt, sagt, daß die Vitamine gewissermaßen Appetitstoffe sein werden, welche die Zellen selber zur Aufnahme und Assimilation der Nahrung reizen, so hat er recht behalten. Im Zusammenhang mit erleichterter und erschwerter Resorption hat *Escherich*, lange vor ihm, die Hypothese aufgestellt, daß assimilationsbesorgende Substanzen, die er Stoffwechselfermente nannte, existieren müssen.

Wenn wir jetzt fragen, wie es zu Beginn der Abhandlung geschah, warum der Milchzucker als Kohlehydrat auf Grund der gemachten schlechten Erfahrungen ausgeschieden wurde, so können wir der Antwort jetzt etwas näher kommen. Zunächst war zu untersuchen, ob der Milchzucker bei seiner technischen Gewinnung aus der Milch Veränderungen erleidet. Der Milchzucker kommt in gelöstem Zustand in 2 Formen vor, einer α- und einer β-Form. Kristallisiert er aus, so tut er das in α-Form als Hydrat oder α-Anhydrid oder als β-Anhydrid je nach den eingehaltenen Bedingungen. Die handelsübliche Form des Milchzuckers

ist die α-Hydratform (1 H_2O im Molekül). Sie entsteht immer, wenn Milchzuckerlösungen unterhalb 93° zum Auskristallisieren veranlaßt werden. Läßt man aber den Milchzucker aus der Lösung oberhalb 93° auskristallisieren, so entsteht das β-Anhydrid. An diese Bedingungen ist also der technische Vorgang der Kristallisation gebunden. Weiter scheint der Milchzucker in der Milch ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen α- und β-Form zu besitzen. Wie das Gleichgewicht liegt, sollen später zur Veröffentlichung gelangende Messungen der Rotationsänderung angeben. Hier genügt die Tatsache, daß diese Formen in der Milch in Abhängigkeit voneinander stehend vorhanden sind, allein, um daran denken zu lassen daß auch hier die Resorption an die stereochemische Konstitution, wie bei dem beschriebenen, im Sinne der Körperfermente hergestellten Dextrin-Maltosegemisch gezeigt wurde, geknüpft ist. Ferner muß man daran denken, daß der Milchzucker bei seiner technischen Gewinnung aus der Milch Begleitstoffe, die ihm bzw. seinen Spaltstücken sonst die Resorption erleichtern, verloren haben kann. Möglicherweise besitzt aber auch nur die Frauenmilch derartige Begleitstoffe, besonders, wenn wir an vitaminähnliche Stoffe denken. Die Versuche von *Freudenberg* und *Hoffmann*[19] lassen darauf schließen, daß die Fermente im jugendlichen Darm schon die Spaltung des Disaccharids Milchzucker nur im angepaßten Milieu, nämlich Frauenmilch, vollständig durchführen. Die Resorption der so erhaltenen Spaltstücke geht schneller als im artfremden Milieu. Milchzucker in arteigener Nahrung wird also gut resorbiert, *er steht dem Körper da am nächsten.*

IV.

Nach dieser klinischen und kinderärztlichen Betrachtungsweise, die an manchen Stellen stark schematisiert behandelt werden mußte, möchte ich eine kurze chemische Betrachtung anschließen. Sie erfolgt deshalb zum Schluß, weil es gefährlich ist, rein deskriptiv organisch-chemisch die Körper zu betrachten, wenn sie sich in biologischen Vorgängen betätigen. Wir müssen unbedingt an der Anschauung festhalten, daß es chemische Körper und erst recht Zucker im statischen Sinne im lebenden Organismus nicht gibt. Es existieren nur Gleichgewichte zwischen ihren Formen. Aber auch schon in reinen Lösungen treffen wir diese Gleichgewichtszustände an. Unter bestimmten Bedingungen zur Kristallisation gebrachte Zucker stellen, wie *Haworth*[20] bewies, wiedergelöst Gleichgewichte der α- und β-Formen der Pyranosen dar. Furanosen sind nicht beständig. *Lüdtke* und *Neuberg*[21] bezeichnen sie wegen dieser Unbeständigkeit als alloiomorphe Zucker, *Schlubach*[22] nennt sie Heterozucker. Sie sind befähigt, sich in Pyranosen umzulagern oder sie zerfallen ganz. Die aus der Stärke oder aus dem Glykogen entstehenden Glukoseformen sind labil und wahrscheinlich Furanosen mit ⟨1,4⟩-Bindung. Auf diesem Wege des Abbaues entstehen die Zwischen-

stufen, *Zuckerphosphate*, die teilweise alloiomorphe Formen enthalten. Die neueren Anschauungen gehen dahin, diese Formen als die Reaktionsformen des Zuckers im Abbau zu bezeichnen. Die Transportform des Zuckers im Blut ist eine stabile Glukopyranose. Die Leber kann die Transportform in die Reaktionsform umwandeln, um Glykogen zu bilden. Welche Bedingungen diese Umwandlungen von Reaktionsform in Transportform und umgekehrt und damit den Abbau der Stärke und den Aufbau zu Glykogen begünstigen, ist noch unklar.

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse läßt sich doch schon folgern, daß die Bedingungen für die Resorption und Weiterverarbeitung eines Zuckers um so günstiger gestaltet werden können, je *näher* man ihn dem Organismus zu bringen vermag. In diesem Sinne ist die Bezeichnung „körpernahe Zucker" gedacht. Der Zweck, der in der lebenden Substanz bei einer derartigen Umwandlung der Kohlehydrate verfolgt wird, ist, physikalisch betrachtet, Umformung in Wärme und Arbeit, die in biologischer Betrachtung Leben bedeutet. Bei der Wichtigkeit, die die Kohlehydrate in der Ernährung des Säuglings spielen, mag es berechtigt erscheinen, sich diesen Fragen theoretisch und praktisch zuzuwenden. Jedenfalls hat uns eines immer vorwärts geholfen, nämlich eine gründliche Kenntnis der Stoffe, die wir als Nahrung verabreichen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Röhmann:* Biochem. Z. **93**, 237 (1919). — [2] *Paffrath, H.:* Z. Kinderheilk. **49**, 622, 641 (1930). — [3] *Cori, C. F.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 125 (1926); J. of biol. Chem. **70**, 557 (1926); Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 402, 406; **26**, 433. [4] *Kuhn, R.:* Liebigs Ann. **443 I** (1925); Hab.schr. Univ. München 1925. — [5] *Ohlsson, E.:* C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1183 (1922); C. r. Labor. Carlsberg **16**, No 7 (1926); Hoppe-Seylers Z. **189**, 17 (1930). — [6] *Waldschmidt-Leitz, E.* u. *Reichel:* Diss. von *M. Reichel*, Prag 1932. — [7] *Willstätter, R.* u. *M. Rohdewald:* Hoppe-Seylers Z. **203**, 189 (1931); **221**, 13 (1933). — [8] *Paffrath, H.* u. *H. Siering-Kaulla:* Z. Kinderheilk. **48**, 76 (1929). [9] *Aron, H.:* Biochemie des Wachstums. Jena 1913; Mschr. Kinderheilk. **13**, 359 (1915); Jb. Kinderheilk. **92**, 82 (1920). — [10] *Heß, A.* and *Unger:* J. amer. med. Assoc. **74** (1920). — [11] *Malyoth, G.:* Klin. Wschr. **12**, 1930 (1933). — [12] *Verzár, F.:* *Bethes* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 1. — [13] *Lundsgaard:* Biochem. Z. **263**, **264**, 209 u. 221 (1933). — [14] *Stepp:* Verh. Ges. Verdgskrkh. Wiesbaden **1934**. — [15] *Abderhalden, E.* u. *Wertheimer:* Pflügers Arch. **230**, 601—613 (1932); Münch. med. Wschr. **80**, 722 (1933). — [16] *Glanzmann, E.:* Mschr. Kinderheilk. **25**, 178 (1923). — [17] *Czerny, A.:* Slg Abh. Verdgskrkh. **3**, H. 2. — [18] *Hopkins, F. G.:* J. Physiol. **44**, 425 (1912). — [19] *Freudenberg, E.* u. *Hoffmann:* Jb. Kinderheilk. **103** (1923). — [20] *Haworth, W. N.:* Die Konstitution der Kohlehydrate 1929; Deutsch von *W. E. Hagenbusch*. Dresden und Leipzig 1932. — [21] *Lüdtke, M.* u. *C. Neuberg:* Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. Jena 1930. — [22] *Schlubach, H.:* Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1842 (1925).

München, Univ.-Kinderklinik, Lindwurmstr. 4.

(Aus der Universitätskinderklinik in Graz. – Vorstand: Prof. *A. Reuß*.)

Über die Wirkung von Koli- und Parakolikulturfiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm.

Von

Dr. **Kurt Haßmann** und Dr. **Irmgard Scharfetter.**

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1934.)

Zahlreiche Untersuchungen in früherer und neuerer Zeit, von denen besonders die Arbeiten *Adams* zu erwähnen wären, haben gezeigt, daß Darmbakterien der Coligruppe für viele enterale Erkrankungen im Säuglingsalter ätiologische Bedeutung besitzen. Während die von *Adam* als pathogen bezeichneten Colistämme sich nur durch besondere Gärfähigkeit von den gewöhnlichen Colistämmen unterschieden, konnten unsere Untersuchungen (*Deak, Haßmann* und *Herzmann*) in letzter Zeit zeigen, daß bei einem großen Teil darmgestörter Säuglinge und Kleinkinder im Stuhl, Dünn- und Dickdarmpunktat, aber auch bei Pyurien im Katheterharn vielfach atypische Colistämme nachweisbar waren, die als Paracolibacillen bezeichnet wurden, da sie ähnlich den Typhus- und Paratyphusstämmen Laktose nicht vergären können. Besonders bei den rezidivierenden Darmstörungen, aber auch bei den Pyurien konnte den Paracolistämmen eine wichtige ätiologische Bedeutung beigemessen werden. Die endogene und ektogene Infektion mit solchen Paracolistämmen ist aber sicher nicht die alleinige Ursache der Entstehung von Darmstörungen, sondern, wie *Reuß* in der Festschrift für *R. Jemma* ausführt, nur *„ein Faktor in dem alimentär-infektiösen ätiologischen Komplex“*. Von besonderem Interesse waren bei unseren Untersuchungen der Nachweis kultureller Übergänge von Paracolistämmen in gewöhnliche Colistämme und umgekehrte Vorgänge, sowie auf Grund biologischer Methoden Zusammenhänge zwischen Paracolistämmen und der Gruppe der Typhus- und Paratyphusbacillen. Es ließ sich auf Grund des direkten, wie kulturellen Nachweises als wahrscheinlich annehmen, daß die Paracolistämme im Wege einer endogenen „Abartung“ entstehen, dadurch auf den kindlichen Darm schädigend wirken, aber auch auf andere, bisher darmgesunde Kinder auf dem Wege einer exogenen Infektion übertragen werden können.

Die Annahme, daß die verschiedenen Colistämme für viele Säuglingsdarmstörungen ätiologisch eine wichtige Rolle spielen, führte im weiteren Verlaufe zu Versuchen, im Tierexperiment die toxische Wirkung der Colibacillen nachzuweisen. Es wurde versucht, durch Verfütterung von Aufschwemmungen lebender Bakterien bei Tieren eine Darmstörung

hervorzurufen *(Adam, Goldschmidt)*, ferner durch intracutane oder intraperitoneale Injektionen lebender und abgetöteter Bakterien die Wirkung im Tierexperiment zu erproben *(Plantenga, Goldschmidt)*. Schließlich wurden auch Versuche am überlebenden tierischen Darm durchgeführt: Lebende oder abgetötete Kulturaufschwemmungen wurden in abgebundene Darmschlingen injiziert und deren Wirkung auf den Darm anatomisch untersucht oder der überlebende Darm von der Serosa oder Mucosa aus mit der Keimaufschwemmung in Berührung gebracht und die Wirkung graphisch dargestellt (*Catel* und *Pallaske*, *Silberstein* und *Singer*, *Rosenbaum* und *Chassel*).

In der gleichen Absicht untersuchten wir im Tierexperiment die von uns bei enteralen Störungen gefundenen Paracolistämme. Gestützt auf zahlreiche Untersuchungen im Intracutanversuch beim Meerschweinchen, aber auch auf Grund positiver Intracutanreaktionen bei Säuglingen prüften wir später auch am überlebenden Kaninchendarm die keimfreien Filtrate der Paracolistämme. Dadurch, daß die Versuche nicht mit Keimaufschwemmungen angestellt wurden, sondern mit aus solchen hergestellten Filtraten, sind sie grundsätzlich anders zu werten. Die Filtrate wurden in der Weise hergestellt, daß nach Reinzüchtung der Paracolistämme, die auf den von uns verwendeten Nährplatten wuchsen, jeweils möglichst gleichmäßige Aufschwemmungen in neutraler Bouillon von solchen durch 24 Stunden bebrütet und diese dann durch ein Seitzfilter filtriert wurden[1].

Unsere Untersuchungen entsprechen in der Anordnung noch am ehesten der von *Mayer* und *Rominger* gewählten, die Harn- und Stuhlextrakte am überlebenden Meerschweinchendarm prüften und die Wirkung dieser Extrakte mit ausgetesteten Lösungen von Aminen verglichen. Sie kamen dabei zum Schluß, daß die Tonusveränderung am Meerschweinchendarm wohl durch Amine bedingt ist, diese Wirkung aber nicht als Ursache der Intoxikationen des Säuglings in Betracht kommt, da eine solche Wirkung auch bei gesunden, mit Kuhmilch ernährten Säuglingen auftritt.

Unsere Versuche suchten die Frage zu beantworten, ob die bei unseren Untersuchungen an darmgesunden und darmkranken Kindern festgestellten Paracolistämme in die umgebende Flüssigkeit auch für den tierischen Darm toxisch wirkende Stoffe abzuscheiden imstande sind. Es galt ferner zu untersuchen, ob alle von uns festgestellten Paracolistämme in gleichem Maße befähigt sind, toxisch wirkende Stoffe zu bilden, außerdem, welche Faktoren die Toxizität fördern können. Es mußten auch Filtrate gleichzeitig vorkommender Paracoli- und gewöhnlicher Colistämme in ihrer Wirkung auf Tonus und Peristaltik des überlebenden Darmes verglichen werden, um die Frage beantworten zu können,

[1] *Haßmann* u. *Herzmann:* Über die ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen bei enteralen Erkrankungen. Z. Kinderheilk. **56**, H. 5, 56, (1934).

welcher von beiden Stammvariationen eine ätiologische Bedeutung zukommt.

Untersuchungsmethodik.

Als Versuchstier wurde das Kaninchen gewählt, da außer dem Katzendarm auch der Dünndarm des Kaninchens, besonders in den obersten Abschnitten gegenüber gesetzten Reizen ziemlich widerstandsfähig ist und gut „schreibt", die Schreibweise und Deutung der Versuche bei dieser an und für sich schwierigen Methode meist gut gelingt.

Das Kaninchen wurde durch Nackenschlag getötet, der oberste Teil des Dünndarmes sofort abgetrennt, da dieser Anteil des Darmes viel besser auf die keimfreien Filtrate reagierte als andere Darmabschnitte. Das entnommene Darmstück wurde mit körperwarmer Tyrodelösung durchspült und darauf ein 5 cm langes Stück in ein Gefäß eingebracht, das 45 ccm mit Sauerstoff durchperlter Tyrodelösung enthielt; die Tyrodelösung wurde mittels Thermoregulator ständig auf Körpertemperatur gehalten. Das Darmstück wurde in der Mitte an einer und genau der entgegengesetzten Seite mittels Seidenfäden angehängt, so daß die freien Darmendigungen in der umgebenden Lösung sich frei bewegen konnten. Auf diese Weise war es möglich, die peristaltischen Wellen zu registrieren. Die Darmbewegungen wurden mittels eines Schreibhebels auf einer langsam rotierenden, berußten Trommel aufgezeichnet (s. Abb. 1). Um einwandfreie Resultate zu erzielen, mußte mit der Schreibung und Prüfung der Filtrate solange gewartet werden, bis sich der Darm von der anfänglichen Shockwirkung erholt hatte. Diese dauerte gewöhnlich 15 bis 30 Min. Dann wurden meistens 1—2 ccm des zu untersuchenden Filtrates den 45 ccm Tyrodelösung zugesetzt, 2 ccm dann, wenn die untere Reizschwelle auf 1 ccm Filtrat nicht erreicht worden war. Das Darmstück wurde nach Prüfung eines Filtrates wieder mit Tyrodelösung ausgewaschen und neuerlich nach Eintritt regelmäßiger Schreibung verwendet. Auf diese Weise war es möglich, 3—4 Filtrate an einem Darmstück zu prüfen. Nach dieser Zeit erholte es sich auf die wiederholt gesetzten Reize gewöhnlich nicht mehr, schrieb unregelmäßig oder erlahmte vollständig.

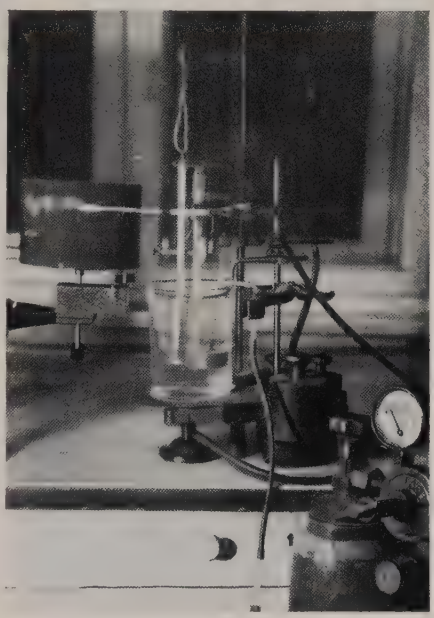


Abb. 1.

Versuchsergebnisse.

Um die Wirkung von Paracolifiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm überhaupt beurteilen zu können, war es vorerst notwendig, die Aufschwemmungsflüssigkeit, in unserem Falle eine chemisch *neutrale Bouillon* in ihrer Wirkung auf den Darm zu prüfen. Es zeigte sich auch

bei wiederholter Prüfung an einem, aber auch an verschiedenen Darmstücken zu verschiedenen Zeiten, daß dieselbe weder auf den Tonus, noch auf die Peristaltik einen verändernden Einfluß ausübte (s. Abb. 2).

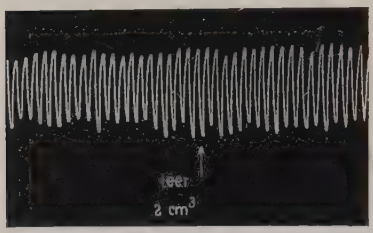


Abb. 2. Bouillon: Der Pfeil zeigt die Einbringung der Bouillon in die Tyrodelösung an. Auf 2 ccm Peristaltik und Tonus nicht verändert (±0).

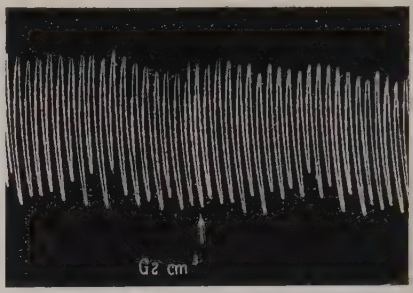


Abb. 3. Filtrat des Colistammes eines gesunden Kindes: Auf 2 ccm keine Veränderung der Darmbewegungen (±0).

Ähnlich wie bei den Intracutanversuchen am Meerschweinchen konnte auch bei den Filtratprüfungen am überlebenden Kaninchendarm eine Wirkung der *p_H-Werte der Filtrate* auf Peristaltik und Tonus ausgeschlossen werden, da einerseits bei gleichen p_H-Werten verschiedener, andrerseits bei etwas verschiedenen p_H-Werten gleicher Reaktionsausfall beobachtet werden konnte.

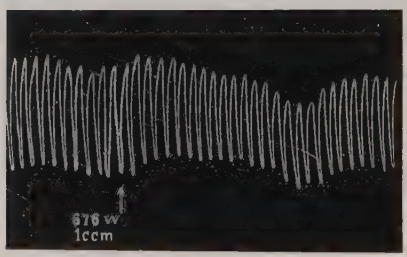


Abb. 4. Filtrat eines Paracolistammes von einer leichten Darmstörung: Auf 1 ccm geringe und vorübergehende Tonusverminderung (indirekte Schreibweise!), ebenso nur geringe Beeinflussung der Peristaltik (±0).

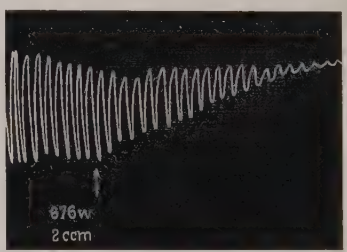


Abb. 5. Filtrat wie bei Abb. 4: Auf 2 ccm rasches Absinken der Peristaltik bis zur fast völligen Lähmung (—21 mm still).

Bei *darmgesunden Kindern* wurden mit einigen Ausnahmen stets gewöhnliche Colistämme festgestellt, deren Filtrate fast in allen Fällen auf den Kaninchendarm *keinerlei Wirkung* zeigten. (s. Abb. 3.) Es wurden bei solchen Kindern in vereinzelten Fällen aber auch Paracolistämme gefunden, deren Filtrate ebenfalls eine ausgesprochene Wirkung vermissen ließen.

Bei den *leichten Darmstörungen* im Säuglingsalter wurden im Stuhl nur selten Paracolistämme festgestellt, die zum Teil bereits eine *deutliche*

toxische Wirkung auf den Kaninchendarm ausübten. Während aber 1 ccm eines solchen Paracolifiltrates die Peristaltik und den Tonus nur wenig veränderte, zeigten 2 ccm desselben Filtrates an demselben Darmstück bereits eine so hochgradige Beeinflussung der Darmmuskulatur, daß es zu einer *fast vollständigen Lähmung* kam. (S. Abb. 4 und 5.) Damit war erwiesen, daß bei der Prüfung mit 1 ccm des Filtrates die untere Reizschwelle der Darmempfindlichkeit noch nicht erreicht worden war, während bei der doppelten Menge bereits Lähmungserscheinungen auftraten. In einem späteren Stuhl desselben Kindes (11 Tage nachher) wurden nur gewöhnliche Colistämme gefunden, deren Filtrat im selben

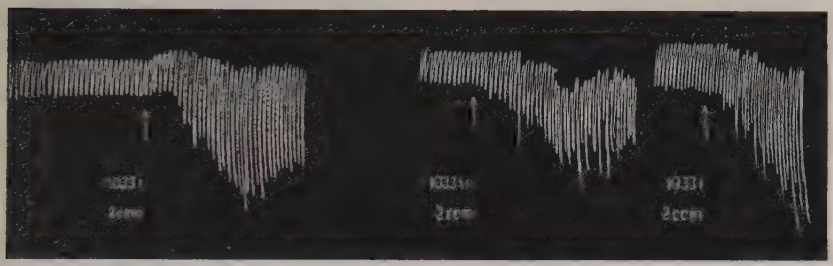


Abb. 6. Prüfung von 3 Filtraten am selben Darmstück. 1. Filtrat eines Colistammes, der von einem Paracolistamm nach Überimpfung herrührte. Starke Steigerung der Peristaltik, Tonus nur wenig verändert (+8 31 mm, ↑). 2. Filtrat des ursprünglichen Paracolistammes. Starke Steigerung von Peristaltik und Tonus (+ 8/24 mm, ↑↑). 3. Filtrat wie Kurve 1 (+ 10/35 mm, ↑↑).

Sinne wirkte. Diese analoge Wirkungsweise auf den überlebenden Kaninchendarm kann wohl nur in der Weise erklärt werden, daß die Colistämme *im Darminnern* aus Paracolistämmen hervorgegangen waren, ohne ihre toxische Wirkung verloren zu haben. Dies konnten wir mit um so größerer Berechtigung annehmen, als wir bei Übergang von Paracolistämmen in Colistämme *in der Kultur* gleiche Vorgänge bei der Filtratprüfung am Kaninchendarm beobachteten.

Bei *mittelschweren Darmstörungen* konnten wir, wenn Paracolistämme im Stuhl bereits vor oder während derselben nachgewiesen wurden, ganz regelmäßig am Kaninchendarm eine sehr *deutliche Peristaltik- und Tonusveränderung* feststellen. Bei dieser Gruppe von Darmerkrankungen konnte während der Filtratprüfung die Wahrnehmung gemacht werden, daß mit 1 ccm eines sogar weitergeimpften Paracolistammes eine *sehr ausgesprochene* Wirkung zu erzielen war.

Besonders erwähnenswert ist, daß die ausgesprochene Wirkung eines Paracolistammes bei der Filtratprüfung am Kaninchendarm *vollkommen erhalten* blieb, *auch wenn der Paracolistamm in der Kultur nach einiger Zeit in einen Normalcolistamm überging*. Nachdem die erste Giftwirkung auf die Darmmuskulatur durch Auswaschung mit Tyrodelösung wieder zum Schwinden gebracht worden war und der Darm neuerlich normale

Peristaltik- und Tonusverhältnisse zeigte, war die Wirkung auf neuerlichen Zusatz einer gleichgroßen Menge desselben Filtrates gleich stark wie das erste Mal. Es ist also die Beeinflussung der Darmmuskulatur keine zufällige, sondern eine rein pharmakologisch bedingte (s. Abb. 6).

Wir konnten weiters feststellen, daß das Filtrat eines Paracolistammes, der aus dem Stuhl eines dyspeptischen Kindes reingezüchtet wurde, bei einer Untersuchung am Kaninchendarm eine Steigerung der Peristaltik um 100% hervorrief, an einem anderen Kaninchendarm trotz Vermehrung der zugesetzten Filtratmenge (4 ccm) nur eine geringe Wirkung zeigte (Pr.-Nr. 69). Es ist also nicht jeder Kaninchendarm auf die Filtrate gleich empfindlich. Damit mag es zusammenhängen, daß wir bei

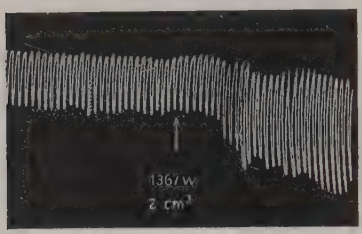


Abb. 7. Filtrat eines Paracolistammes von einer rezidivierenden Darmstörung: Auf 2 ccm mäßige Tonus- (↑) und sehr starke Peristaltiksteigerung um 100 % (+ 12/24).

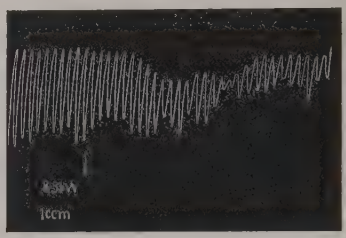


Abb. 8. Filtrat des Paracolistammes einer toxischen Darmstörung. Auf 1 ccm mittelstarke Tonus- (↓↓) und Peristaltikverminderung (—19/6).

leichten Darmstörungen manchmal stärkere Reaktionen bei der Filtratprüfung erzielten, als bei schwereren.

Im Gegensatz zu diesen Reaktionsergebnissen *fehlte* bei den *Filtraten, die aus Normalcoli hergestellt wurden*, wenn bei den Darmstörungen von Anfang an nur solche Stämme nachgewiesen werden konnten, *jegliche Wirkung* auf Peristaltik und Tonus der Darmmuskulatur. Daraus ergibt sich, daß den Paracolistämmen, auch wenn sie mit gewöhnlichen Colistämmen zu gleicher Zeit auf unseren Nährplatten wuchsen, weit eher eine ätiologische Bedeutung zukommen muß, als den Normalcolistämmen.

Nur bei einem Kind (Pr.-Nr. 28) wirkte ein Filtrat eines Colistammes auf den Kaninchendarm deutlich toxisch, aber auch dieses Kind hatte ursprünglich im Stuhl Paracolistämme, deren Filtrat ebenfalls deutliche Wirkung auf Tonus und Peristaltik gezeigt hatte. Es liegt daher die Annahme nahe, daß unter den nunmehr als gewöhnliche Colistämme zu bezeichnenden Keimen auch solche Stämme waren, die aus Paracolistämmen hervorgegangen waren. Jedenfalls wirkte das Filtrat eines Stuhles, in dem stets nur gewöhnliche Colistämme gefunden worden waren, weder auf den Tonus, noch auf die Peristaltik des Kaninchendarmes.

Schon die bakteriologischen Untersuchungen hatten die besondere Wichtigkeit der Paracolistämme für die Entstehung der *rezidivierenden Darmstörungen* im Säuglings- und späteren Kindesalter ergeben. Wir prüften daher auch Filtrate von Paracolistämmen, die bei solchen Darm-

störungen aus dem Stuhl reingezüchtet worden waren, und fanden, daß dieselben *besonders auf die Peristaltik erregend* wirkten (s. Abb. 7).

Diese Feststellung konnte noch sicherer auf Grund der Ergebnisse der Filtratprüfungen bei von *toxischen Darmstörungen* gewonnenen Paracolistämmen gemacht werden. *Alle Filtrate von Paracolistämmen, die*

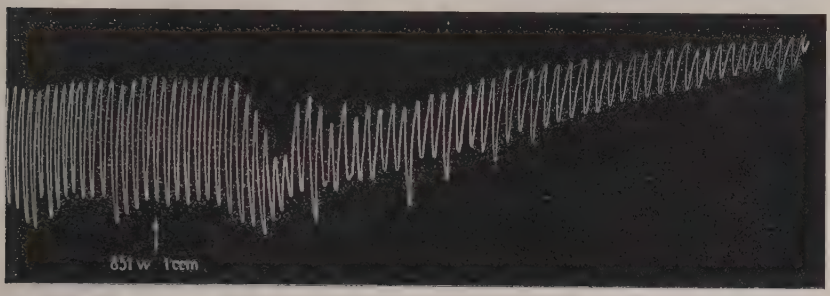


Abb. 9. Eingeengtes Filtrat desselben Paracolistammes. Auf 1 ccm sehr starke Tonus- (↓↓↓) und Peristaltikverminderung mit Lähmungsanzeichen (—25/6).

während einer solchen Darmstörung aus dem Stuhl reingezüchtet worden waren, zeigten eine ausgesprochene Wirkung auf Peristaltik und Tonus des überlebenden Kaninchendarms. Die toxische Wirkung konnte durch Einengung im Exsikkator wesentlich verstärkt werden, sie trat an demselben Darmstück nach vorheriger Prüfung des nicht eingeengten Filtrates etwas später auf, führte aber in der Folge zu einer *fast völligen*

Abb. 10. Stuhlfiltrat desselben Kindes: Auf 1 ccm ebenfalls starke Tonus- (↓↓↓) und Peristaltikherabsetzung (—29/14).

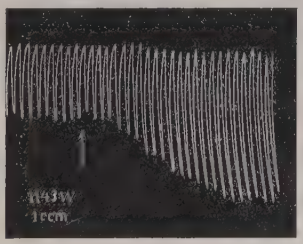


Abb. 11. Filtrat eines Paracolistammes von einer toxischen Darmstörung. Auf 1 ccm Tonus unverändert, Peristaltik stark erhöht (+ 14/30).

Lähmung des Darmes. Ein einige Tage später hergestelltes Stuhlfiltrat, das unter gleichzeitiger Kontrolle des Bakterienwachstums hergestellt wurde (auf den Nährplatten wuchsen neben Paracoli bereits wieder Normalcoli), zeigte eine gleichsinnige und gleichstarke Wirkung auf die Darmmuskulatur; daraus kann geschlossen werden, daß die toxische Substanz des Stuhlfiltrats mit der des Paracolifiltrats identisch ist (s. Abb. 8, 9, 10).

Während die Filtrate von Paracolistämmen mittelschwerer Darmstörungen in fast allen Fällen lediglich eine peristaltik- und tonusfördernde Wirkung als Zeichen einer Reizung hervorriefen, zeigten die Paracolifiltrate toxischer Darmstörungen häufig, wenn auch mit Ausnahmen, am überlebenden Kaninchendarm eine *peristaltik- und tonusherabsetzende Wirkung*, die als Zeichen einer *beginnenden Lähmung* aufzufassen ist. Diese Wirkung hängt dabei anscheinend auch von der Konzentration des toxisch wirkenden Stoffes ab, da auf *1 ccm* eines Paracolifiltrates selbst eines toxisch darmkranken Kindes eine *starke Peristaltikerhöhung* eintrat, während *2 ccm* desselben Filtrates am selben Darmstück ausgesprochen *peristaltikhemmend* wirkten. (S. Abb. 11 und 12).

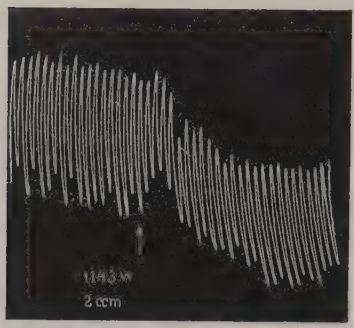


Abb. 12. Filtrat wie bei Abb. 11: Auf 2 ccm Tonus gesteigert (↑↑) und deutliche Peristaltikherabsetzung (—27/23).

Die Filtrate von *Normalcolistämmen*, die bei toxischen Darmstörungen entweder aus dem Stuhl oder bei verstorbenen Kindern aus dem Dünn- und Dickdarminhalt gewonnen wurden, ließen dagegen in *allen* Fällen eine wesentliche Wirkung am Kaninchendarm *vermissen* (s. Abb. 13). Lediglich bei einem an einer Intoxikation verstorbenen Kinde wirkte das Filtrat eines Colistammes auf Tonus und Peristaltik des Kaninchendarmes hemmend. (Pr.-Nr. 90, Filtratnummer 1300).

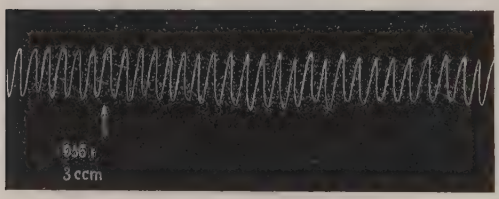


Abb. 13. Filtrat eines Normalcolistammes von einer toxischen Darmstörung. Selbst auf 3 ccm weder eine Tonus- noch Peristaltikveränderung (±0).

Die vorstehend mitgeteilten Versuche mit Keimfiltraten von Darmstörungen scheinen uns ganz eindeutig dafür zu sprechen, daß den Paracolistämmen eine ätiologische Bedeutung viel eher zukommen muß als den gewöhnlichen Colistämmen. Die von uns bei Darmstörungen gefundenen Paracolistämme scheiden in das Nährsubstrat Stoffe ab, die auf den überlebenden Kaninchendarm eine Giftwirkung ausüben, die sich bei der überwiegenden Mehrheit der von uns untersuchten Fälle um so stärker erwies, je schwerer die Darmstörung war. Vereinzelte Unstimmigkeiten im Reaktionsausfall konnten wir stets auf Verschiedenheiten der Empfindlichkeit des Darmes bei den jeweils verwendeten Versuchstieren zurückführen.

Daß die Wirkung von Paracolifiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm tonus- und peristaltiklähmend sein kann, läßt daran denken, daß ähnliche Vorgänge auch im kindlichen Intestinaltrakt vorkommen können. Der bekannte und

mit Recht so gefürchtete „große Bauch“ bei Säuglingstoxikosen, die manchmal sogar die Zeichen eines paralytischen Ileus zeigen, könnte damit erklärt werden, daß bei zu langer Verweildauer solcher pathogener Keime und dadurch bedingter vermehrter Bildung toxisch wirkender Stoffe eine Darmparalyse entsteht. Daß es sich dabei vorwiegend um Ausscheidungsstoffe und nicht so sehr um Endotoxine handelt, wie allgemein angenommen wird, glauben wir daraus schließen zu können, daß durch 3 Stunden auf 70° erhitzte oder selbst durch kurze Zeit gekochte Paracoliaufschwemmungen keine wesentlich stärkere Wirkung auf den Kaninchendarm zeigten.

In gleicher Weise, wie aus dem Darm gewonnene Stämme, wurde auch der Normalcolistamm eines Säuglings, der an einer *Colimeningitis* gestorben war, am Kaninchendarm untersucht. Es fehlte auch hier jede Wirkung, was um so bemerkenswerter ist, als wir bei derartigen Colierkrankungen von vornherein toxische Eigenschaften erwarten würden.

Gleichsinnig mit den Intracutanreaktionen beim Meerschweinchen (s. *Haßmann* und *Herzmann*) zeigten Filtrate von Paracolistämmen, die aus dem Katheterharn schwerer Pyurien reingezüchtet wurden, wiederum eine ausgesprochen toxische Wirkung, und zwar eine 48 Stunden bebrütete und dann filtrierte Bacillenaufschwemmung eine deutlich stärkere als eine 24 Stunden bebrütete. Daraus kann geschlossen werden, daß die Bebrütungsdauer der Paracolibacillen, wie vielleicht auch die Verweildauer derselben im Darm bei der Bildung der toxisch wirkenden Stoffe eine nicht unwesentliche Bedeutung haben dürfte.

Protokolle.

Zeichenerklärung: T = Tonus; P = Peristaltik; + = Steigerung; — = Herabsetzung; Pr. Nr. = Protokollnummer des Kindes; F.Nr. = Protokollnummer des Filtrates (auf den Kurven vermerkt); ↓ = etwas vermindert; ↓↓ = deutlich vermindert; ↓↓↓ = stark vermindert; ↑ = etwas vermehrt; ↑↑ = deutlich vermehrt; ↑↑↑ = stark vermehrt; Dünndp. = Dünndarmpunktat; Dickdp. = Dickdarmpunktat; St = Stuhlfiltrat; a = anfangs reingezüchtet; sp = später reingezüchtet; w = Paracolistamm; r = Colistamm; konz. $^1/_2$ = konzentriert auf die Hälfte des Volumens.

A. Gewöhnliche Bouillon (neutral): in wiederholten Versuchen keine Veränderung des Tonus und der Peristaltik.

	Pr.Nr.	P.	T.	F.Nr.	Menge
		B. Darmgesunde Kinder:			
Paracoli:	33:	± 0,	↓	442	2,0
Coli:	Fr.	± 0	± 0,		2,0
	Ko:	± 0,	± 0,		2,0
	78A:	+5/7,	↑	1177	2,0
		C. Leichte Dyspepsien:			
Paracoli:	46:	± 0,	± 0,	676	1,0
	46:	—21, still	↓↓	676	2,0
	73:	± 0,	± 0,	1055	1,0
Coli:	46:	± 0,	± 0,	752	1,0
	46:	—21, still	↓↓↓	752	2,0

D. Mittelschwere Dyspepsien:

	Pr.Nr.	P.	T.	F.Nr.		Menge
Paracoli:	49:	± 0,	± 0,	1013		1,0
	49:	—15/6,	↓	1013		2,0
			weitergeimpft			
	65:	+ 8/24,	↑↑↑	1033w		2,0
	69:	± 0,	± 0,	1040w		4,0
	69:	+ 4/11,	↑ ↓	1040w		2,0
	76:	+22/27,	± 0,	1056w		1,0
	76:	—23/15,	± 0,	1078St.		1,0
	96:	—22/11,	↓	1292a.		2,0
	96:	± 0,	± 0,	1376 sp.		2,0
	28:	—18/15,	↓,	441		2,0
	10:	— 9/7,	↓,	135		2,0
	100:	+12/24,	↑,	1367		2,0
Coli:	49:	± 0,	± 0,	1061 St.		1,0
	49:	+ 9/13,	↑,	1013		2,0
			weitergeimpft von w.			
	65:	+ 8/31,	↑↑,	1033r		2,0
			weitergeimpft von w.			
	69:	± 0,	± 0,	1079 St.		1,0
	69:	+ 4/10,	↑,	1040r		2,0
			weitergeimpft von w			
	28:	—15/11,	↓,	547 sp.		2,0
			früher w+r			

E. Toxische Darmstörungen:

Paracoli:	58:	—29/14,	↓↓↓,	980 St.	(w+r)	1,0
	58:	—19/6,	↓↓,	851		1,0
	58:	—25/6,	↓↓↓,	851	(konz. $^1/_2$)	1,0
	68:	± ,	± 0,	951		2,0
	68:	+ 0,	↑,	985 St.		1,0
	77:	+ 9/16,	↓,	1102	(Dünndp.)	2,0
	82:	—27/23,	↑↑,	1143		2,0
	82:	— 6/3,	↑,	1143		2,0
	82:	+14/30,	± 0,	1143		1,0
	151:	+12/40,	↑↑,	1955		2,0
Coli:	67:	± 0,	± 0,	954	(Dünndp.)	3,0
	67:	± 0,	± 0,	955	(Dickdp.)	3,0
	67:	± 0,	± 0,	956	(Dünndp.St.)	3,0
	67:	± 0,	± 0,	957	(Dickdp.St.)	3,0
	81:	+ 6/7,	± 0,	1173		2,5
	2 Wochen nach der Erkrankung, früher w + r.					
	90:	± 0,	+ 0,	1299	(Dünndp.)	2,0
	90:	± 0,	± 0,	1299	(Dünndp.)	4,0
	90:	—28/19,	↓,	1300	(Dickdp.)	2,0

F. Colimeningitis.

Coli:	80A:	± 0,	± 0,	1495	2,0

G. Pyurien:

	Pr.Nr.	P.	T.	F.Nr.	Menge
Paracoli:	116:	+15/19,	↓,	1525	2,0
	116:	6/0/9,	↑ ↓,	1525	2,0
		überimpft, 24 Stunden bebrütet.			
	116:	7/18/0,	↓,	1525	2,0
		überimpft, 48 Stunden bebrütet.			
	116:	+6/9,	↑ ↓,	1525	2,0
		überimpft, 72 Stunden bebrütet.			

Zusammenfassung.

Prüfungen der Kulturfiltrate von aus dem Darm gewonnenen Coli- und Paracolistämmen bezüglich ihrer Wirkung auf den überlebenden Kaninchendarm führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Filtrate von Normalcolistämmen, selbst wenn sie von schweren Darmstörungen stammten, beeinflußten die Darmmuskulatur des Kaninchens in der Regel nicht.

2. Die Wirkung der von Darmstörungen gewonnenen Paracolistämme war stets eine ausgesprochene und regelmäßige, und zwar in der Regel eine Peristaltik und Tonus erregende, bei stärkerer Konzentration der Filtrate eine Peristaltik und Tonus lähmende. Die Wirkung war im allgemeinen um so stärker, je schwerer die Erkrankung war. Sie war anfänglich reversibel, bei länger dauernder Einwirkung auf den Darm irreversibel. Die Wirkung der Filtrate ist vermutlich durch Ausscheidungsstoffe der Paracolibacillen bedingt. Bei direktem oder kulturellem Übergang der Paracolistämme in gewöhnliche Colistämme blieb die toxische Wirkung auf den Kaninchendarm zunächst in gleicher Weise erhalten.

3. Auch die Ergebnisse unserer Tierversuche erlauben den Schluß, daß den Paracolibacillen für die Entstehung und den Verlauf enteraler Erkrankungen, besonders des Säuglingsalters, eine wichtige ätiologische Bedeutung zukommen dürfte.

Literaturverzeichnis.

Adam, A.: Jb. Kinderheilk. **116**, (III. F., **66**, H. 1/2), 8 (1927). — Dtsch. med. Wschr. **51**, Nr 18, 739 (1925). — Z. Kinderheilk. **38**, H. 4, 378 (1924). — *Catel, W.:* Jb. Kinderheilk. **139**, 277 (1933). — *Catel, W.* u. *K. Pallaske:* Jb. Kinderheilk. **139**, H. 3/4, 165 (1933). — *Deàk, E.:* Z. Kinderheilk. **55**, H. 2/3, 196 (1933). — *Goldschmidt, R.:* Jb. Kinderheilk. **139**, 318 (1933). — *Haßmann, K.* u. *E. Deàk:* Z. Kinderheilk. **55**, H. 2/3, 248 (1933). — *Haßmann, K.* u. *K. Herzmann:* Z. Kinderheilk. **56**, H. 5, 56 (1934). — *Mayer, H.* u. *E. Rominger:* Mschr. Kinderheilk. **29**, 569 (1925). — *Plantenga, B. P. R.:* Nederl. Mschr. Genesk. **17**, 69 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 824 (1930). — *Reuß, A.:* Scritti Medici in onore di R. Jemma, Cromotipia Ettore Sormani. Milano 1934. — *Rosenbaum, S.* u. *A. Chassel:* Jb. Kinderheilk. **139**, 131 (1933). — *Silberstein, F.* u. *G. Singer:* Jb. Kinderheilk. **107**, 329 (1924).

Wien XVIII. Glanzingstr. 37.

(Aus dem Leopoldstädter Kinderspital der Stadt Wien [Prim. *Passini*] und der Lehrkanzel für bakteriologische Hygiene der tierärztlichen Hochschule in Wien [Prof. *Schnürer*].)

Über eine Hausepidemie typhöser Erkrankungen durch das Bacterium enteritidis Breslau.

Von

Prof. Dr. med. vet. **H. David** und Dr. med. **D. Halberstam.**

(Eingegangen am 5. September 1934.)

Das Bacterium enteritidis *Breslau* (= Bac. *Aertryck de Nobele* = Bac. *Flügge-Kaensche* = Bac. typhi murium = Salmonella typhi murium) erzeugt als einer der wichtigsten Nahrungsmittelvergifter aus der Paratyphusgruppe für gewöhnlich bei Einzelpersonen oder bei mehreren Menschen, die von einer mit ihm infizierten Speise genossen haben, eine toxische Gastroenteritis, die bald nach Aufnahme derselben einsetzt und mit Üblichkeiten, Leibschmerzen, Durchfällen und Fieber einhergeht. Die Affektionen verlaufen rasch, evtl. werden sie durch einen Ikterus protrahiert. Demgegenüber steht die Angabe *Rimpaus*, der unter seinen 423 als durch Paratyphus, Typus *Breslau,* bakteriologisch aufgeklärten Fällen, 6% mit länger dauerndem typhösen Verlauf notiert. Wie aus der Literatur hervorgeht, scheinen im Säuglings- und Kleinkindesalter die Nahrungsmittelvergiftungen mit Bac. ent. *Breslau* selten vorzukommen und führen hier zu Gastroenteritis mit blutig-schleimigen Stühlen, oft mit tödlichem Verlauf, was auch die Beobachtung *F. Goebels* beweist. Auf seiner Säuglingsabteilung trat bei 7 Kindern, die Reisschleim bekommen hatten, nach kurzer Zeit eine schwere Darmaffektion auf, die unter unstillbaren Diarrhoen und Erbrechen bei 6 Kindern in 5 bis 12 Tagen zum Tode führte. Wenn wir vom Falle *Tevelli* absehen, der von einer parenteralen Erkrankung bei einem Säugling berichtet, nämlich Furunkulose mit konsekutiver eitriger Meningitis durch Bac. ent. *Breslau,* kann dieser Mikroorganismus als ausgesprochener Erreger von Darmkrankheiten angesehen werden. Diese führen selten zu Affektionen mit invasiv-typhösem Charakter, wie auch nur in wenigen Fällen über Bacillenträgertum und Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch berichtet wird. Wegen der ziemlich ausgesprochenen Neigung des Bac. ent. *Breslau,* rasch verlaufende Erkrankungen zu erzeugen, wird der Serumagglutination *(Gruber-Widal)* und der Blutkultur bei der Diagnose der *Breslau*-Affektionen keine ausschlaggebende Bedeutung beigemessen.

Die 3 auf der Säuglingsabteilung des Leopoldstädter Kinderspitales beobachteten Fälle zeigen ein Abweichen von dem eingangs geschilderten und als Regel geltenden Krankheitsverlauf. Im folgenden die Auszüge aus den betreffenden Krankengeschichten:

Fall 1. W. H., 5 Monate alt, Aufnahme am 25. 12. 33. Seit 10 Tagen krank, Husten, Fieber und Atemnot. Stat. praes.: Klinisch und röntgenologisch pneumonische Herde im rechten U. L. und linken O. L. Nackensteifigkeit, dünnflüssige, blutig-schleimige Stühle. Leukocyten im Blut 20 000. Harnbefund: Alb. + Sed. o. B. Im weiteren Verlauf Gewichtssturz, Zunahme der meningealen Erscheinungen. Lumbalpunktion: Liquor eitrig, Zellen infolge Verklumpung nicht zählbar (Lymphocyten und Leukocyten), Eiweißreaktionen ++. Am 4. 1. 34 Exitus letal. Obduktionsbefund (Ass. *Schindler*): Lobulärpneumonische Herde im r. U. L. und im l. O. L. Geringe Hyperämie einzelner *Peyer*scher Plaques und kaum nennenswerte Vergrößerung der mesenterialen Lymphdrüsen. Schwere eitrige Leptomeningitis besonders an der Hirnbasis, aber auch an der Konvexität des Gehirnes, entlang der Gefäße eitriges Exsudat. Die in verschiedenen Laboratorien vorgenommenen Untersuchungen des vom Patienten wie auch des von der Leiche stammenden Materiales, des Liquors und der Stühle bezeichneten den Erreger fast übereinstimmend als Bac. paratyphi B-*Schottmüller*.

Fall 2. H. R., 13 Monate alt. Aufnahme am 28. 12. 33. Husten, Fieber, normale Stühle. Stat. praes.: Klinisch und röntgenologisch Pneumonie des r. O. L. Nach anfänglicher Besserung am 12. 1. 34 Gewichtssturz, blutig schleimige Stühle. Leukocyten im Blute 13.000. Harn: Alb. in Spuren, Diazo +, Sed. o. B. Die Stühle diätetisch nicht beeinflußbar, aus demselben wurde laut Laboratoriumsbefund Paratyphus B-*Schottmüller* gezüchtet. Das Kind wurde mangels Isoliermöglichkeit ins Karolinenkinderspital transferiert, wo es sich auf dreitägige Dauerinfusion und Heilnahrung allmählich erholte und am 24. 2. geheilt entlassen werden konnte.

Fall 3. K. K., 8 Monate alt. Aufgenommen am 2. 1. 34 wegen fieberhafter Angina catarrh. und Lymphadenitis colli. Am 5. 1. Otitis non perf. bil. Gewicht stationär, normale Stühle. Am 13. 1. plötzlich Gewichtssturz, elendes Aussehen, Erbrechen, dünnflüssige Stühle. 16 000 Leukocyten im Blut. Trotz Dauerinfusion unstillbares Erbrechen und fortschreitender Verfall. Am 22. 1. Pneumonie des r. U. L. Am 23. 1. Nackensteifigkeit bei erhaltenem Bewußtsein. Lumbalpunktion o. B. Geringe Otorrhoe beiderseits. Antrotomie beiderseits. Die Antrumzellen prall mit Eiter gefüllt, Schleimhaut matsch, Knochen morsch. Am 24. 1. Exitus letalis. Obduktionsbefund: Beträchtlicher Milztumor, starke Schwellung der *Peyer*schen Plaques im Ileum und Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen. Aus der Galle und Milz wurde ein Mikroorganismus gezüchtet, der als Paratyphus B Bacillus angesprochen wurde.

Das erste Kind war 10 Tage zu Hause krank, bei der Aufnahme bestanden bereits schwere Darmerscheinungen, Pneumonie und Meningitis. Aus dem Liquor wurde schon im Spitalslaboratorium ein zur Coligruppe gehöriger Keim kultiviert, der durch sein Unvermögen, Indol zu bilden, den Verdacht erweckte, daß ein pathogener Mikroorganismus vorliegen könne. Fall 2, der 3 Tage nach der Aufnahme von Fall 1, wegen Pneumonie ins Spital kam, war bereits Rekonvaleszent und erkrankte 15 Tage nach dem ersten Kontakt mit Fall 1 an einer schweren akuten Darminfektion, stürzte im Gewicht und genas erst nach zweimonatlichem Krankenlager. Bei Fall 3, der durch vorangegangene Angina catarrhalis und Otitis media acuta noch geschwächt war, setzten die schweren Darmerscheinungen plötzlich 11 Tage nach dem ersten Kontakt ein und führten nach kurzer Zeit den Tod des Kindes herbei.

Der letale Ausgang von zwei Krankheitsfällen, das langdauernde Leiden des dritten Kindes zeigen, daß die Infektion mit Bac. ent. *Breslau*,

was das Kindesalter betrifft, zu schweren Folgen führen kann. Der Mikroorganismus bewirkte in unseren Fällen nicht eine akute, rasch abklingende, lokale Affektion im Darmtrakte, sondern führte zu einer Allgemeininfektion mit typhösem Charakter, ja sogar zu einer Beteiligung der Meningen. Im Gegensatz zum Bericht von *F. Goebel*, dessen Patienten sehr bald nach Genuß des infizierten Reisschleimes an schwersten Darmerscheinungen erkrankt sind, kann man hier wohl von einer Inkubationszeit sprechen, unter der Annahme, daß der erste Kontakt mit Fall 1 schon zur Aufnahme des pathogenen Keimes geführt hat. Es vergehen annähernd zwei Wochen, wie bei anderen Infektionskrankheiten, die Kinder sind im Erholungsstadium von ihren parenteralen Leiden, wegen denen sie ins Spital aufgenommen wurden, und dann erst setzt die typhöse Affektion ein.

Während, wie schon früher berichtet, die bakteriologische Stuhluntersuchung bei allen 3 Patienten pathogene Mikroorganismen ergab, die fast durchwegs als Paratyphus B-*Schottmüller* angesprochen wurden, führte die genaue Analyse der teils aus demselben Ausgangsmaterial gewonnenen, teils von den anderen Untersuchern freundlichst überlassenen Kulturen, zu einem anderen Resultate. Sie konnten alle als Bac. enter. *Breslau* angesprochen werden. Der Weg, den die Infektion zum ersten Kind genommen hat, ist trotz aller Recherchen ungeklärt geblieben. Die Eltern und 6 Geschwister waren gesund, der Vater hatte für den Säugling aus einem Landort Milch mitgebracht, die Stallung konnte er jedoch nicht angeben.

Bakteriologischer Teil von *H. David:* Untersucht wurden folgende Stämme: von Fall 1: Stamm Liquor, von Fall 2: Stamm Stuhl, von Fall 3: Stamm Milz.

In allen 3 Fällen handelte es sich um gramnegative, bewegliche, peritrich begeisselte Kurzstäbchen.

Die Kulturen auf dem Nährboden nach *Gassner* (Milchzucker-Wasserblau-Metachromgelb-Agar) zeigten nach 24 Stunden bei 37 ° C. gelbes Wachstum; die Kolonien wiesen auch nach 14tägigem Aufenthalte bei Zimmertemperatur keinerlei Andeutung einer Wallbildung auf.

Die biochemische Prüfung ergab bei allen 3 Stämmen gleiche Resultate. Die Probe auf Vergärung von Zuckerarten und höheren Alkoholen wurde in den Nährboden nach *Barsiekow* vorgenommen, lediglich die Rhamnosevergärung wurde in der Rhamnosemolke nach *Bitter-Weigman* und *Habs* nach 20stündigem Wachstum nach Zusatz von 2—3 Tropfen einer 0,5% Methylrotlösung geprüft. Die Ergebnisse waren folgende: *Traubenzucker:* positiv, *Milchzucker:* negativ, *Mannit:* positiv, *Saccharose:* negativ, *Arabinose:* positiv, *Rhamnose:* positiv, *Gasbildung aus Traubenzucker:* positiv, *Milch:* unverändert, *Gelatine:* keine Verflüssigung, *Indol:* negativ. *Mäusefütterungsversuch:* positiv, allerdings erst nach 10—14 Tagen. Die

mit den Stämmen 1, 2 und 3 gefütterten und hernach verendeten Mäuse wiesen die gleichen Erreger im Herzblut auf.

Die *serologische Untersuchung* der Stämme wurde wegen der verschieden lautenden Diagnosen durch andere Stellen eingehender durchgeführt. Die orientierende Agglutinationsprobe auf Objektträgern ergab eine prompte Agglutination der Stämme in Paratyphus B-*Schottmüller, Breslau-* und *Suipestifer*-Serum, daher wurden die gruppenspezifischen stabilen O-Receptoren mit „Alkoholbakterien" bestimmt. (Einige Schrägagarkulturen der einzelnen Stämme 1, 2 und 3 wurden mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, in Spitzröhrchen zentrifugiert und der Bodensatz, nach Abgießen der Kochsalzlösung, mit 96% Alkohol versetzt. Nach wiederholtem Mischen wurden nach 24 Stunden [Zimmertemperatur] die Bakterien wieder auszentrifugiert, der Alkohol abgegossen, die Bakterien einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und hernach zur Herstellung der Testflüssigkeit verwendet. Durch diesen Vorgang werden die typspezifischen H-Receptoren vernichtet, wogegen die gruppenspezifischen O-Receptoren der Bakterien erhalten bleiben.) Die Agglutinationsproben mit den „Alkoholbakterien" wurden angestellt in einem Paratyphus A-, B-*Schottmüller, Suipestifer-* und einem *Gärtner*-Serum. (Verdünnungen 1:50 bis 1:3000.)

Um Tabellen zu vermeiden, sei lediglich angeführt, daß eine *feinflockige* Agglutination der Bakterien (eine grobflockige Agglutination wird durch die erwähnte Vorbehandlung der Bakterien mit Alkohol unterdrückt) bloß im *Paratyphus B-Schottmüller-Serum* eintrat, nicht dagegen in den anderen Seren. Es konnte sich bei den Stämmen 1, 2 und 3 daher nur um einen Typus der 10 Typen der *B-Gruppe* handeln (s. Antigentabelle *Kauffmann-White*).

Durch Absättigung von B-*Schottmüller*-Serum mit „Alkoholbakterien" verschiedener bestimmter Typen, konnte weiters nachgewiesen werden, daß die Stämme 1, 2 und 3 die O-Receptoren IV, V (nach *Kauffmann*) besitzen, weshalb nurmehr die Typen: *B-Schottmüller*, *Breslau*, *Breslau-Binns*, *Stanley* und *Heidelberg* in Betracht kamen, wogegen die lediglich den O-Receptor IV besitzenden Typen: *Reading*, *Derby*, *Abortus equi*, *Abortus ovis* und *Brandenburg* für die weiteren Untersuchungen nicht mehr in Erwägung gezogen werden mußten.

Nach der Bestimmung der O-Receptoren wurden die *labilen, typspezifischen H-Receptoren* der Stämme 1, 2 und 3 mit nicht vorbehandelten Bakterien bestimmt. Die orientierende Agglutinationsprobe der Stämme in *Typhus*-Serum verlief negativ, weshalb von den Typen mit den O-Receptoren IV, V der Typus *Stanley*, welcher in Typhusserum eine grobflockige Agglutination zeigt, wegfiel. Da uns zur Zeit dieser Untersuchungen ein Serum mit dem spezifischen H-Agglutinin r (für den Typus *Heidelberg*) nicht zur Verfügung stand und typspezifische Sera von uns nicht direkt bei Kaninchen erzeugt, sondern durch entsprechende

Absättigung aus gemischtspezifischen Antiseren jeweils hergestellt werden, wurden weiterhin Absättigungsversuche mit verschiedenen Paratyphus B-*Schottmüller*- und *Breslau*-Seren und mit einem Serum, hergestellt mit dem Stamm Liquor Fall 1, ausgeführt. Die nötig gewesenen Untersuchungen können nur summarisch, ohne Angabe der klarerweise mitlaufenden Kontrollproben wiedergegeben werden.

1. In typspezifischem Paratyphus B-Schottmüllerserum (hergestellt aus gemischt-spezifischem Serum, nach Absättigung mit *Breslau*-Stämmen) werden nur Paratyphus B-*Schottmüller*-Bakterien, *nicht* dagegen irgend einer der Stämme 1, 2 oder 3 agglutiniert.

2. Gemischt-spezifisches Paratyphus B-Serum, gekreuzt abgesättigt mit jedem der einzelnen Stämme 1, 2 oder 3 wird für die Stämme 1, 2 und 3 und für *Breslau*-Bakterien abgesättigt, *nicht* dagegen für Paratyphus B-*Schottmüller*-Stämme.

3. In typspezifischem Breslau-Serum (hergestellt aus gemischt-spezifischem *Breslau*-Serum, nach Absättigung mit Paratyphus B-*Schottmüller*- und *Suipestifer*-Bakterien) werden die Stämme 1, 2 und 3 und typspezifische *Breslau*-Stämme grobflockig agglutiniert.

4. Typspezifisches Breslau-Serum (hergestellt wie unter 3), abgesättigt mit jedem einzelnen der Stämme 1, 2 und 3 wird für alle diese Stämme und für *Breslau*-Stämme restlos erschöpft.

5. In *Serum „Stamm Liquor"*, abgesättigt mit Paratyphus B-*Schottmüller*- und *Suipestifer*-Bakterien werden die Stämme 1, 2 und 3 und *Breslau*-Stämme grobflockig agglutiniert.

6. Serum „Stamm Liquor", gekreuzt abgesättigt mit jedem der Stämme 1, 2 und 3 und mit *Breslau*-Stämmen, wird restlos für alle Stämme erschöpft.

Von Fall 2 erhielten wir am 30. 3. 34, das ist rund ein Monat nach seiner Entlassung aus dem Spitale, Blut zur Untersuchung eingesendet. Der gesamte Blutkuchen wurde in Tetrathionatbouillon mod. nach *Kauffmann* gebracht, durch 14 Tage bei Brutschranktemperatur gehalten und fortlaufend bakteriologisch untersucht. Die bakteriologischen Untersuchungen verliefen stets negativ. Die Agglutinationsprobe mit dem Patientenserum (Fall 2 vom 30. 3. 34) und mit jedem der Stämme 1, 2 und 3 und mit verschiedenen *Breslau*-Stämmen ausgeführt war *positiv*, der Grenzwert des Serums war 1 : 400. Eine Antikörperanalyse mit „Alkohol"- und „Formalin"-Bakterien konnte mangels der entsprechenden Mengen von Patientenserum nicht vorgenommen werden. Eine solche Analyse wäre aber auch überflüssig gewesen, weil das Kind vor der Blutentnahme keiner Vaccination mit Paratyphus-Enteritisbakterien unterzogen worden ist.

Für den streng wissenschaftlichen Beweis der Identität der 3 Stämme 1, 2 und 3 untereinander wäre es wohl notwendig gewesen, mit jedem der Stämme ein Immunserum herzustellen und durch gekreuzte Absätti-

gungsversuche das Absorptionsvermögen jedes Stammes gegenüber den heterologen Antiseren festzustellen. Der vollkommen eindeutige Ausfall der serologischen Untersuchungen mit den vorhandenen Seren trägt jedoch den praktischen Erfordernissen vollauf Rechnung, um in Verbindung mit den gefundenen biologischen Eigenschaften der Stämme (negativer Schleimwall, positive Mäusefütterung, Rhamnosevergärung) sagen zu können, daß die Stämme 1, 2 und 3 untereinander und mit *Bact. enteritidis Breslau identisch* sind.

Literaturverzeichnis.

Boecker u. *Kauffmann:* Bakteriologische Diagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — *Goebel, F.:* Paratyphus B, Typus *Breslau* beim Säugling. Arch. Kinderheilk. **1927**. — *Rimpau:* Zitiert aus *Elkeles* und *Standfuss* in Handbuch der pathologischen Mikroskopie, 3. Aufl. *Kolle, Kraus* und *Uhlenhuth.* — *Tevelli, Z.:* Bac. *Breslau* als Erreger von Furunculosis und eitrige Gehirnhautentzündung beim Säugling. Jber. Kinderheilk. **1930**.

Wien III, Tierärztliche Hochschule.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Die Bedeutung der Tryptophanreaktion für die Diagnose der Meningitis tuberculosa.

Von

Hans M. Schumacher.

(Eingegangen am 29. September 1934.)

Die Diagnose der Meningitis tuberculosa wird, abgesehen von dem häufig sehr eindeutigen, manchmal aber auch sehr verschieden ansprechbaren, klinischen Eindruck, während des Lebens der daran Erkrankten mit Sicherheit nur durch den Nachweis der Tuberkelbacillen im Liquor cerebrospinalis erbracht. Dieser Nachweis erfolgt entweder durch den langdauernden Tierversuch oder dadurch, daß man mit bekannter Methodik in dem aus dem Liquor abgeschiedenen Spinnwebsgerinnsel oder Zentrifugat den Tuberkelbacillus mikroskopisch feststellt. Auch die letztere Methode ist meistens sehr zeitraubend, insbesondere in den Anfangsstadien der Erkrankung. Über ihre Sicherheit gehen die Meinungen auseinander. Während auf der einen Seite *Péhu*, *Dufourt* und *Lafarcinade* [1] nur in 27% ihrer untersuchten Fälle Tuberkelbacillen im Liquor mikroskopisch nachweisen konnten, ist *Engel* [2] versucht zu sagen, daß man bei genügender Ausdauer des Suchens in 100% der Fälle von Meningitis tuberculosa Tuberkelbacillen findet. Dem vielbeschäftigten Kinderarzt wird es zwar weniger an Ausdauer, um so mehr aber an der Zeit fehlen, um diese absolute Sicherheit, die in der Klinik wohl möglich ist, zu erreichen.

Das Suchen nach anders gearteten, weniger zeitraubenden diagnostischen Möglichkeiten zur Festigung des klinischen Eindrucks ist daher wohl berechtigt.

Eine Reihe von Untersuchern haben die verschiedensten Reaktionen zum Studium der Cerebrospinalflüssigkeit angewandt, hauptsächlich qualitative, chemische Reaktionen zum Nachweis von Tryptophangruppen, mit dem Ziel, differentialdiagnostisch wertvolle Methoden zu finden. *Brugi* [3] benutzte die von *Fürth* und *Nobel* [4] angegebene Modifikation der Voisenetreaktion, die zur colorimetrischen Bestimmung des Tryptophans im Blutserum dient, und zwar in 42 Fällen folgender Erkrankungen:

Meningitis tuberculosa (12), Meningismus (2), Syphilis (4), Urämie (2), multiple Sklerose (1), Hydrocephalus (12) und bei normalen Patienten (5). Nur bei Meningitis tuberculosa war die Reaktion positiv.

Aiello [5] gibt an, daß die Tryptophanreaktion in 90% der Fälle bei Meningitis tuberculosa positiv sei, daß eine negative Reaktion das Bestehen einer spezifischen Meningitis ausschließt und, daß in etwa 2% aller Fälle eine falsche positive Reaktion auftritt. Die positive Reaktion erscheint ihm unabhängig von Albumin- und Globulingehalt des Liquors zu sein. *Lichtenberg* [6] veröffentlichte vor einiger Zeit einen Bericht über die Resultate, die er mit der Tryptophanreaktion im Liquor bei 78 Kindern erzielte. In 25 Fällen erhielt er eine positive Reaktion bei der ersten Untersuchung. Hiervon wurden 23 durch Sektion, Meerschweinchenversuch oder Bacillennachweis als Meningitis tuberculosa bestätigt; bei den restlichen 2 Fällen war die Sektion verweigert, und es wurden keine Bacillen gefunden. Jedoch war auch hier der Verlauf der Erkrankung charakteristisch für Meningitis tuberculosa. Bei den übrigen 53 Fällen, von denen eine Reihe differentialdiagnostisch als Meningitis tuberculosa in Frage kamen, war die Reaktion negativ.

Diese ermutigenden Resultate veranlaßten mich, die Tryptophanreaktion, die wegen der Einfachheit der Ausführung und der geringen Zeitdauer, die sie beansprucht, bestechend ist, bei den in Frage kommenden Fällen der Düsseldorfer Kinderklinik anzuwenden.

Zur Ausführung der Reaktion benötigt man konzentrierte Salzsäure, eine 2%ige Formaldehydlösung, die am besten jedesmal frisch aus dem üblichen 40%igen Formalin durch Verdünnung 1 : 20 hergestellt wird und eine 0,06%ige Natriumnitritlösung. Die Reaktion wird folgendermaßen im Reagensglas ausgeführt: Zu 2—3 ccm Liquor werden 15 ccm konzentrierte Salzsäure und 2 Tropfen der Formaldehydlösung gegeben und einmal umgeschüttelt. Dann läßt man 4—5 Minuten stehen und überschichtet nun vorsichtig mit 2 ccm Natriumnitritlösung. Im Laufe von 2—3 Minuten tritt dann an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein zarter violetter Ring auf, wenn die Reaktion positiv ist. Tritt überhaupt keine oder eine andere, meist bräunliche Färbung des Ringes auf, dann ist die Reaktion negativ. Zur Vereinfachung des Verfahrens und um immer unter den gleichen Bedingungen zu arbeiten, benutze ich Reagensgläser mit eingeschliffenem Glasstöpsel, die bei 2, 3, 18 und 20 ccm Markierungen tragen. Das Ablesen erfolgt bei Tages- oder Lampenlicht, wobei man zwischen Lichtquelle und Reagensglas ein Stück Filtrierpapier hält. Die Ergebnisse, die ich mit dieser Methode erzielte, habe ich im Folgenden zusammengestellt.

Es wurden insgesamt 114 Fälle untersucht. Hierbei waren 32 Fälle von tuberkulöser Meningitis, bei denen in jedem Falle die Tryptophanreaktion positiv war. In den meisten Fällen wurde die Reaktion häufig wiederholt. Sie blieb immer positiv und nahm mit dem Fortschreiten der Erkrankung an Intensität zu. Bei 2 Fällen war die Reaktion bei der ersten Untersuchung negativ, weil versehentlich mit verdorbenen Lösungen gearbeitet wurde. Bei Anwendung frisch hergestellter Lösungen wurde die Reaktion in denselben Liquores positiv. Bei negativem Ausfall der Tryptophanreaktion prüfte ich deshalb die Wirksamkeit meiner Reagenzien an Tryptophanlösungen oder an Liquor, der von Meningitis tuberculosa stammte, soweit ich letzteren zur Verfügung hatte. Wenn dieser im Eisschrank aufbewahrt wird, dann ist auch nach vielen Wochen

die Reaktion unverändert positiv. In 28 Fällen wurde die Diagnose Meningitis tuberculosa entweder durch die Sektion oder den Bacillennachweis bestätigt. Bei 5 nicht obduzierten Fällen konnte bei 4 Fällen die Diagnose durch den mikroskopischen Nachweis der Tuberkelbacillen gesichert werden. Ein Fall war nur einige Tage in klinischer Behandlung und wurde dann von den Eltern nach Hause geholt, wo nach 8 Tagen der Tod eintrat. Obgleich hier weder eine Sektion noch der bakteriologische Nachweis des Tuberkelbacillus zur Bestätigung unserer Diagnose ausgeführt wurden, glauben wir aber doch auf Grund des typischen Verlaufes diesen Fall als Meningitis tuberculosa werten zu dürfen.

Zu Kontrolluntersuchungen benutzten wir den Liquor von 82 Patienten, die an einer nichttuberkulösen Erkrankung des Gehirns oder der Meningen oder irgend einer anderen Erkrankung, die uns zur Lumbalpunktion Veranlassung gab, litten. Es handelte sich dabei um nichttuberkulöse Meningitis (13), Meningismus (6), Poliomyelitis (10), Encephalitis (11), Encephalopathie (1), Hirntumor (4), Hydrocephalus (6), Pachymeningitis haemorrhagica (1), Epilepsie (2), Lues (3), *Littl*esche Krankheit (1), Urämie (4), Hemikranie (1), Sinusthrombose (1), Schädeltrauma (1), Spasmophilie (2), Fieberkrämpfe (2), Atrophie (1), Postdiphtherische Lähmung (1), Paratyphus (1), Hilusdrüsentuberkulose (3), Peritonealdrüsentuberkulose (1), Kinder mit angeblich meningealen bzw. cerebralen Erscheinungen, bei denen nach der Untersuchung die Diagnose gesundes Kind gestellt werden konnte (6). Dabei wurden 8 positive Reaktionen erhalten.

Außer in einem Falle handelte es sich hierbei entweder um eitrigen, blutigen oder xanthochromen Liquor. Diese Reaktionen sind als falsche positive Reaktionen aufzufassen. Sowohl die oben angegebenen Untersucher als auch ich konnten feststellen, daß im eitrigen Liquor bei Ausführung der Tryptophanreaktion ein gefärbter Ring entsteht, jedoch ist die Farbe des Ringes etwas verschieden von der des Ringes, der in dem klaren oder nur wenig trüben Liquor der Meningitis tuberculosa sich bildet. Im eitrigen Liquor beobachtet man Farbtöne, die eher ein zartes purpurrot als violett darstellen. Da aber eine Differenzierung der feinen Farbunterschiede und damit eine diagnostische Verwertung sehr schwierig ist und andererseits eitriger Liquor wohl nur äußerst selten bei einer tuberkulösen Meningitis vorkommt, erübrigt sich die Anwendung der Tryptophanreaktion im eitrigen Liquor. Im blutigen Liquor wird die positive Tryptophanreaktion durch die Anwesenheit von Serum bedingt. Bei nicht mehr als 400 Erythrocyten im Kubikzentimeter Liquor bleibt jedoch die Reaktion im normalen Liquor negativ, so daß unter Berücksichtigung dieser Kenntnis auch in manchen Fällen, mit wenig Blut verunreinigter Liquor trotzdem verwandt werden kann. Einmal versagte die Tryptophanreaktion vollständig. Es handelte sich um einen Fall der differentialdiagnostisch für Meningitis tuberculosa nicht in

Frage kam, um ein Kind mit sicher erkanntem Hirntumor. Hier war in mehrmaligen Untersuchungen die Tryptophanreaktion positiv. Wenn wir also von den Ergebnissen mit stark getrübtem, eitrigem oder blutigem Liquor absehen, von denen wir ja wissen, daß sie falsche positive Reaktionen geben, und daß sie differentialdiagnostisch für Meningitis tuberculosa nicht in Frage kommen, so können wir feststellen, daß die Tryptophanreaktion unter 114 Fällen einmal aus unbekanntem Grund versagte. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Untersuchungsreihen der oben genannten Autoren.

Unsere Beobachtungen ergaben also, daß der positive Ausfall der *Pandy*schen Reaktion, die Zellvermehrung oder Druckerhöhung im Liquor nicht ausschlaggebend sein können für den positiven Ausfall der Tryptophanreaktion. Die Tryptophanreaktion war negativ in 22 Fällen mit positiver *Pandy*scher Reaktion, in 39 Fällen mit erhöhter Zellzahl und in 33 Fällen mit erhöhtem Liquordruck. Die meisten der untersuchten Fälle zeigten ein irgendwie pathologisches Verhalten im Liquorbefund, jedoch die einzige Erkrankung bei der die Tryptophanreaktion im Liquor immer positiv gefunden wurde, ist die Meningitis tuberculosa. Somit erscheint die Tryptophanreaktion als in hohem Grade charakteristisch für das Bestehen einer Meningitis tuberculosa. Die Ursache für diese Erscheinung ist bisher unbekannt. Zusammenhänge mit der bei Meningitis tuberculosa gegenüber anderen meningitischen oder cerebralen Prozessen stärkeren Vermehrung des Globulins als des Albumins innerhalb der gesamten Vermehrung des Eiweißes im Liquor, können nur vermutet werden.

Für die Ausführung der Tryptophanreaktion ist zunächst darauf zu achten, daß die Formaldehydlösung frisch zubereitet und die Natriumnitritlösung nicht älter als 14 Tage ist. Da im eitrigen, blutigen und xanthochromen Liquor falsche positive Reaktionen entstehen, kann in solchen Fällen die Tryptophanreaktion nicht angewandt werden. Wird sie im klaren oder nur wenig trüben Liquor angestellt, dann ist sie nach meinen Erfahrungen eine wertvolle Methode, um rasch eine tuberkulöse Meningitis von einer nichttuberkulösen zu unterscheiden. Sie soll natürlich nicht an die Stelle der sicheren diagnostischen Methoden, d. h. des Tierversuchs und des Nachweises der Tuberkelbacillen im gefärbten Präparat treten, aber als schnell auszuführende Probe von großer Zuverlässigkeit scheint sie mir eine wertvolle Bereicherung unserer Diagnostik zu sein.

Zusammenfassung.

1. Bei 32 Fällen von tuberkulöser Meningitis war die Tryptophanreaktion positiv.

2. Die Tryptophanreaktion war in keinem Falle von tuberkulöser Meningitis negativ.

3. Bei 82 anderen Erkrankungen als tuberkulöse Meningitis war die Tryptophanreaktion in 8 Fällen positiv. Dabei handelte es sich in 7 Fällen um sog. falsche positive Reaktionen, die im eitrigen, blutigen oder xanthochromen Liquor auftreten.

4. Bei einem Hirntumor trat im klaren Liquor eine positive Reaktion auf, obgleich keine Meningitis tuberculosa bestand.

5. In 107 Fällen, die für die Anwendung der Tryptophanreaktion geeignet waren, versagte diese *einmal* (vgl. Abs. 4).

6. Die Tryptophanreaktion ist dazu geeignet, um rasch und sicher eine tuberkulöse Meningitis von anderen differentialdiagnostisch in Frage stehenden Erkrankungen zu unterscheiden.

Literaturverzeichnis.

[1] *Péhu, Dufourt* u. *Lafarcinade:* Zit. von *Engel* im Handbuch der Kindertuberkulose von *Engel* u. *Pirquet*, Bd. 1, S. 568. — [2] *Engel:* Handbuch der Kindertuberkulose von *Engel* u. *Pirquet*, Bd. 1, S. 568. — [3] *Brugi, A.:* Pensiero med. **12**, 583. — [4] *Fürth* u. *Nobel:* Biochem. Z. **109**, 103 (1923). — *Aiello, G.:* Riforma med. **43**, 35 (1927). — [6] *Lichtenberg, H.:* Amer. J. Dis. Childr. **43**, 32 (1932).

Düsseldorf, Kinderklinik der Medizin. Akademie.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Lemberg. — Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer.*)

Tuberkulosestudien.

III. Die klinische Bedeutung der verschiedenen Kategorien der Tuberkulinallergie im Kindesalter.

Von

Prof. **Fr. v. Gröer** und Dr. **A. v. Chwalibogowski.**

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juli 1934.)

In der vorangehenden Mitteilung (II)[1] haben wir gezeigt, daß die Tuberkulinallergie des Kindes in *drei* deutlich charakterisierbare, verschiedene Kategorien zerlegt werden kann. — Die Frage war nun, ob diese *biologische* Differenzierung der Tuberkulinallergie des Kindesalters irgendeine *klinische,* diagnostische oder prognostische Bedeutung besitzt oder nicht.

Abb. 1. Beispiel einer nahezu homodynamen Allergielage. Fall 67. Chlebowicki. L., am 11. 10. 33. Rechts eine Tuberkulinreaktion ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 10000, links eine solche, ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 1000000. Die beiden Durchmesser waren: $D_1 = 18{,}5$, $D_2 = 13$ mm. Die zweite Reaktion war deutlich kleiner und weniger intensiv, jedoch entsprechend der Konzentrationserniedrigung: $D_1 (-\lg C_1) = 18{,}5 \times 4 = 74$, $D_2 (-\lg C_2) = 13 \times 6 = 78$.

Um dies zu entscheiden haben wir unsere Untersuchungsmethode an einem größeren klinischen und poliklinischen Material der tuberkulinallergischen Kinder angewandt. Da es unter diesen Umständen natürlich undenkbar war, bei jedem dieser Kinder größere Reihen von intracutanen Tuberkulineinspritzungen simultan vorzunehmen, haben wir uns — einige besondere Fälle ausgenommen — darauf beschränkt, bei jedem der untersuchten Probanden nur zwei intracutane Reaktionen anzustellen. Wir benutzen hierzu Tuberkulinkonzentrationen aus demjenigen Konzentrationsbereiche, welcher sich für unsere Zwecke erfahrungsgemäß am empfindlichsten

[1] *Gröer, Fr. v.* und *A. v. Chwalibogowski:* Z. Kinderheilk. **56** (1934).

erwies. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle also stellten wir die eine Reaktion mit einer Tuberkulinverdünnung 1 : 10 000, die andere mit einer solchen von 1 : 1 000 000 an. Nur selten waren wir durch eine übermäßige bzw. eine stark herabgesetzte Tuberkulinansprechbarkeit der Haut gezwungen, verdünntere (z. B. 1 : 100 000 und 1 : 10 000 000) bzw. konzentriertere (z. B. 1 : 1000 und 1 : 100 000) Lösungen anzuwenden. — Diese zwei Reaktionen, die nach allen Regeln der Kunst angestellt, beobachtet und messend registriert wurden, ergaben uns die Grundlage zur Klassifizierung der Allergie.

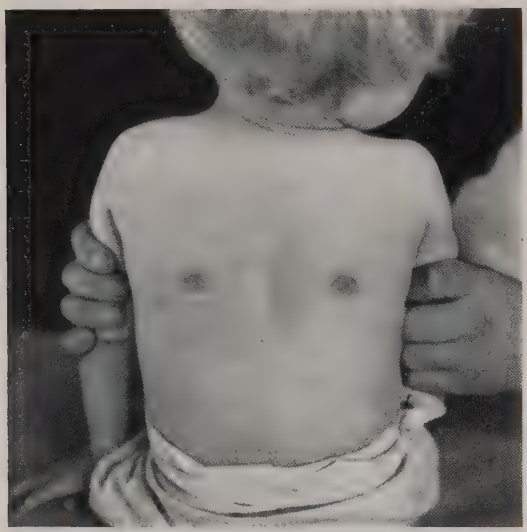


Abb. 2. Beispiel einer pleoästhetischen Allergielage. Fall 29. Krolikiewicz, Stef., am 20. 11. 33. Rechts eine Tuberkulinreaktion, ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 10 000, links eine solche, ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 1 000 000. Die beiden Diameter waren: $D_1 = 11{,}5$, $D_2 = 10{,}5$ mm. Die Reaktionen sind fast gleich groß.

Drei solche Versuche, welche die drei prinzipiellen Varianten der Allergielage darstellen, haben wir auf der photographischen Platte festgehalten. Es sind das die Abb. 1, 2 und 3, welche auf den ersten Blick die charakteristischen Merkmale der drei Kategorien der Allergielage erkennen lassen.

Als Kriterium dieser Klassifizierung benutzten wir zunächst nur die Quotienten $\frac{P_1}{P_2}$, d. h. das Verhältnis des Produktes P_1/Durchmesser der mit *konzentrierterer* Tuberkulinlösung angestellten Reaktion (D_1)mal der negative dezimale Logarithmus der angewandten Tuberkulinkonzentration [$D_1(-\lg C_1)$] — zum Produkt P_2/Durchmesser der mit *verdünnterer* Tuberkulinlösung angestellten Reaktion (D_2) mal der zugehörige negative dezimale Logarithmus der Tuberkulinkonzentration [$D_2(-\lg C_2)$].

Es ist klar, daß bei *homodynam* allergischen Kindern der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$, gleich *eins,* oder nahezu eins sein muß, denn in diesen Fällen ist ja das Produkt $D(-\lg C)$ individuell konstant ($P_1 = P_2$). — Anders bei heterodynam allergischen Kindern. Hier wird der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$ bei *pleoästhetischen* Kindern *kleiner* als eins, bei *pleoergischen* Kindern dagegen größer als eins ausfallen müssen.

Bei der Mehrzahl unserer Fälle waren wir in der Lage, nicht nur *eine* derartige Bestimmung der Allergielage durchzuführen, sondern im Laufe längerer klinischer Beobachtungszeit ihre Schwankungen zu verfolgen. Diese Fälle sind natürlich besonders wertvoll.

Die erste Aufgabe einer planmäßigen Aufarbeitung unseres Materials (100 Fälle und über 250 Bestimmungen) bildete für uns die Beantwortung der Frage, ob zwischen dem klinischen Verhalten unserer Fälle und der Klassifizierung ihrer Allergielage nach unserer Methode irgendein Zusammenhang bestehe.

Um diese Frage zunächst auf eine ganz grobe, aber eindeutige Weise zu lösen, haben wir das uns zur Verfügung stehende Gesamtmaterial, *unbekümmert um das Ergebnis unserer Proben* nach rein klinischen Gesichtspunkten in vier Gruppen eingeteilt.

Abb. 3. Beispiel einer pleoergischen Allergielage. Fall 18. Schwarz S. am 21. 10. 33. Rechts eine Tuberkulinreaktion, ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 10000, links eine solche ausgeführt mit einer Tuberkulinlösung 1 : 1000000. Die beiden Durchmesser waren: $D_1 = 18$, $D_2 = 10$ mm. Die zweite Reaktion ist bei weitem kleiner und schwächer, als es der Konzentrationserniedrigung entspricht: $D_1\ (-\lg C_1) = 18 \times 4 = 72$, $D_2\ (-\lg C_2) = 10 \times 6 = 60$.

Gruppe A. In der ersten Gruppe (22 Kinder) haben wir alle diejenigen Fälle zusammengefaßt, bei welchen trotz einer positiven Tuberkulinreaktion es unmöglich war klinisch, zum Teil auch während einer längeren Beobachtungsperiode, Anzeichen einer manifesten tuberkulösen Erkrankung nachzuweisen. Diese Fälle fassen wir, was ihre Tuberkuloseinfektion betrifft, als *stabilisiert* auf („stabilisierte, symptomlose Tuberkulose").

Gruppe B. Bei den Fällen der zweiten Gruppe (acht Kinder) waren wir klinisch im Zweifel, ob nicht doch ein Teil ihrer Symptome auf eine Tuberkulose zurückzuführen sei, oder aber handelte es sich hier um solche Kinder, bei welchen aus einer ursprünglichen Latenz heraus Erscheinungen manifest wurden, die auf einen tuberkulösen Ursprung schließen ließen („latente labile Tuberkulose").

Die beiden letzten Gruppen umfassen schließlich Fälle *manifester Tuberkulose*. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist lediglich prognostischen Charakters.

Gruppe C. Die Kinder dieser Gruppe wiesen eine günstige Prognose auf und waren durch eine deutliche Besserungs- bzw. Heilungstendenz ausgezeichnet.

Gruppe D. Die Fälle der Gruppe D ließen dagegen eine ungünstige Progredienz ihres Grundleidens und geringe oder gar keine Heilungstendenz vermuten.

Bei der Unmöglichkeit, unser Gesamtprotokoll in extenso zu veröffentlichen, bringen wir in der Tabelle 1 nur einen Auszug aus dem Gesamtprotokoll, welcher nur einige als Beispiele angeführten Fälle umfaßt. Wir sind natürlich zu jeder Zeit bereit, den Interessenten auch das Gesamtprotokoll im Original zur Einsicht vorzulegen. In dieser Tabelle folgen auf die Nummer des Falles und das Datum der Untersuchung, sein Name, Geschlecht, Alter und Körpergewicht. Dann kommen der Röntgenbefund, Blutbefund, Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie das *Schilling*sche Hämogramm, das Ergebnis der Blutkörperchensenkungsreaktion, das Ergebnis der *Skibinski*schen Reaktion, klinische Diagnose und schließlich die Daten unserer Tuberkulinkonzentrationsproben: D_1- und D_2-Durchmesser der intracutanen Tuberkulinreaktion, die, falls in den Bemerkungen nicht anders angegeben — mit einer Tuberkulinlösung 1 : 10 000 bzw. 1 : 1 000 000 angestellt wurden, dann die beiden Produkte $P_1 = D_1(-\lg C_1)$ und $P_2 = D_2(-\lg C_2)$ und Werte für R und S, auf die wir aber erst in der folgenden Mitteilung eingehen werden. Diese Zusammenstellung schließt die Rubrik „Bemerkungen" ab, welche die anamnestischen Daten sowie die wichtigsten Hinweise auf die Krankengeschichten, Erläuterungen, Ergebnisse der Nachuntersuchungen sowie Protokolle besonders ausführlicher Experimente bekannt gibt.

Für klinische Zwecke erscheint uns die graphische Darstellung der Krankengeschichten besonders empfehlenswert. Hierbei werden auf der Temperaturkurve des betreffenden Falles der Gewichtsverlauf, das Verhalten der Senkungsreaktion *und* die Schwankungen der Allergielage eingezeichnet.

Zur Darstellung dieser letzteren bedienen wir uns einer besonders anschaulichen und lehrreichen Methode, die wir ganz allgemein für den klinischen Gebrauch empfehlen können *(Differenzmethode)*. Jedem einzelnen Untersuchungsdatum entsprechend werden hierzu nicht einfach die beiden Diameter übereinander eingezeichnet, sondern die einzig und allein miteinander vergleichbaren *Produkte* P_1 und P_2. Die Allergielage des Probanden wird dann erstens durch die absolute Höhe der beiden Punkte, zweitens durch die Richtung, der in Abhängigkeit von der Zeit durch mehrere solche Punkte gezogener Kurven, drittens durch die von den beiden Kurven begrenzte *Fläche*, in folgendem als „Allergiebreite" genannt und ihr Vorzeichen bestimmt. Ist die Höhe der beiden Produkte — wie das im Falle idealer Homodynamie der Fall ist — gleich groß, so fließen die beiden Kurven zusammen und die von ihnen begrenzte Fläche ist gleich Null. Ist P_1 (graphisch stets durch Kreuze bezeichnet) größer als P_2 (graphisch durch Kreise bezeichnet),

dann ist diese Fläche positiv (graphisch gestrichelt) und entspricht der Allergielage bei heterodynam-pleoergischen Individuen. Umgekehrt wird sie bei heterodynam-pleoästhetischen Fällen negativ (graphisch schwarz).

Diese Art der graphischen Darstellung der Allergielage erlaubt uns die Zugehörigkeit des Falles zu einer der Allergiekategorien und auch die Schwankungstendenz der Allergielage auf den ersten Blick zu erkennen. Wir bringen im folgenden einige solche Darstellungen zur Anschauung.

Gruppe A. Stabilisierte, symptomfreie Tuberkulose, 22 Fälle. Die Durchsicht der Fälle der Gruppe A ergab, daß von den 22 Kindern dieser Gruppe 19 Fälle einen Quotienten $\frac{P_1}{P_2}$ aufwiesen, der bedeutend *größer* war als eins. Diese Kinder wären also, was ihre Allergielage betrifft, als *heterodynam-pleoergisch* zu bezeichnen. Bei einem Fall (16) betrug dieser Quotient $\frac{70}{75}$, war also nahezu gleich eins und nur zwei Fälle (15 und 17) zeigten ein von der Mehrheit dieser Gruppe deutlich abweichendes Verhalten, indem bei ihnen der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$ kleiner als eins ausfiel.

Bei diesen beiden Kindern bestanden Symptome einer Colitis, die im Laufe der klinischen Beobachtung gebessert bzw. geheilt wurde. In einem dieser Fälle (17) war der Verdacht auf eine Darmtuberkulose nicht ganz von der Hand zu weisen. Sorgfältige Stuhluntersuchungen ergaben aber stets einen negativen Tuberkelbacillenbefund. Merkwürdigerweise ging dieses Kind einige (10) Monate später an einer nicht näher präzisierbaren Lungenerkrankung zugrunde. Ob wir nicht doch schon damals mit einer okkulten Tuberkulose bei diesem Kinde zu tun hatten, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden.

Einige Fälle dieser Gruppe verdienen eine nähere Beachtung.

Fall 8, Grün, Blanka, war deshalb bemerkenswert, weil hier der Verdacht auf einen spezifischen Prozeß sowohl durch die Anamnese, wie die Senkungsreaktion und vor allem aber den Röntgenbefund gestützt wurde. Das Ergebnis unserer Proben ergab eine deutliche pleoergische Allergielage, und der klinische Verlauf des Falles zeigte uns, daß wir es hier mit einer unspezifischen Hilusdrüsenvergrößerung nach Grippe zu tun hatten. Die graphische Darstellung dieses Falles (Abb. 4) zeigt uns eine positive, nicht allzu breite, aber recht wenig schwankende Fläche der Allergielage.

Fall 12. Pilip, Johanna. Dieser Fall ist besonders lehrreich und wertvoll, weil er sich fast 2 Jahre in unserer Behandlung und Beobachtung befindet. Das Kind wurde vor dem zweiten Lebensjahr mit Tuberkulose angesteckt und machte anscheinend vor dem erstmaligen Erscheinen in unserer Evidenz eine Tuberkulose durch, die zu einer typischen hämatogenen Aussaat in der Lunge geführt hatte. Diese hämatogene Aussaat hinterließ einen stabilisierten röntgenologischen Befund, welcher im Laufe der Beobachtungszeit trotz verschiedener anderweitigen Lungenprozesse, die das Kind durchzumachen hatte, unverändert blieb. Das Kind kam am 22. 6. 32 mit diesem Lungenbefund 8 Monate nach einer Pneumonie in einem elenden Allgemeinzustande, entsprechend den äußerst dürftigen Verhältnissen, in welchen es zu Hause lebt, ausgehungert und schwach, mit Husten und Temperatursteigerungen in unsere Beobachtung. Das Blutbild und die Senkungsreaktion ließen auf eine akute Infektion schließen. Tatsächlich fieberte das Kind bereits einige Tage nach der Aufnahme ab. Sein Allgemeinbefinden besserte sich, ohne daß sich etwas in seinem Lungenbefund geändert hätte. Auch die Senkungsreaktion zeigte ein Abklingen des krankhaften Zustandes an. Im folgenden Sommer verbrachte das

Kind 2 Monate in einer Ferienkolonie und erholte sich noch weiter. Nach der Rückkehr in das Elend der häuslichen Verhältnisse fing es wieder an, sich schlechter zu fühlen, magerte ab und wurde im Dezember wieder auf die Klinik aufgenommen. Der Röntgenbefund war bis auf das Auftreten eines ungleichmäßigen Schattens im rechten Mittelfelde unverändert. Das Kind fieberte nicht, hatte einen geradezu enormen Appetit (es hungerte zu Hause) und bot Symptome einer beginnenden *Bronchoektasie*. Was seine Allergielage betrifft, so befand es sich stets in der Gegend der Pleoergie. Bereits nach einigen Tagen erholte es sich bedeutend und nahm ein halbes Kilogramm an Körpergewicht zu! Es wurde wiederum entlassen und blieb zu Hause vom Ende Dezember bis Anfang März. Dies genügte, um es wiederum in einen schlechten Allgemeinzustand zu bringen. Bei der neuerlichen Aufnahme auf die Klinik im März hatte es denselben Röntgenbefund, die Symptome einer Bronchoektasie bestanden weiter, seine Allergielage erfuhr eine Verschlechterung, wurde aber noch immer nicht hochpleoästhetisch. Nach einem Monat sichtlich erholt und mit fast $1^1/_2$ kg Körpergewichtszunahme wurde das Kind abermals entlassen. Seine Allergielage schnellte prompt auf ein hoch pleoergisches Niveau. Vom April bis zum Oktober blieb das Kind zu Hause. Anfang Oktober machte es eine Pneumonie durch und wurde uns 8 Tage später mit einem metapneumonischen Empyem in elendem Zustande eingeliefert. Der Röntgenbefund war bis auf die Erscheinungen des Empyems unverändert. Die Allergielage blieb trotz allem hoch pleoergisch, im Exsudat fanden wir eine Reinkultur hämolytischer Streptokokken. An eine unspezifische Affektion war nicht zu zweifeln.

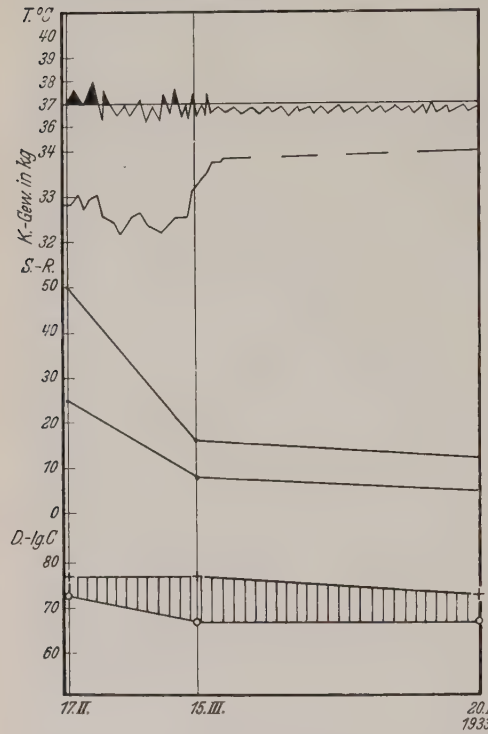


Abb. 4. Grün Blanka, 9 Jahre alt. Untersucht am 1. 3., 15. 3. und 20. 4. 1933 und nicht wie es auf der Abbildung steht am 17. 2., 15. 3. und 20. 3.

Trotz hohen Fiebers besserte sich das Allgemeinbefinden des Kindes zusehends. Es hatte einen glänzenden Appetit, seine Allergielage änderte sich nur wenig. Nun wurde das Kind anläßlich einer Maserneinschleppung mit Masern angesteckt. Es machte ganz leichte Masern durch. Die Masern übten leider einen deutlich verschlechternden Einfluß sowohl auf die Allergielage der Patientin, als auf die Erscheinungen des Empyems und den Lungenprozeß. Die Allergielage schlug bereits am ersten Exanthemtage in das pleoästhetische Gebiet um, hierbei sank die Tuberkulinansprechbarkeit ganz erheblich. Wir werden auf diese Dinge noch weiter unten bei der Besprechung der Anergie ausführlicher zu sprechen kommen. Die Eiterung wurde durch Masern gehemmt und die Fieberkurve nach Ablauf des Exanthems für einige Tage verflacht. Das Kind befindet sich noch immer in unserer Beobachtung, und sein weiteres Schicksal wird die Frage entscheiden, ob es bei

ihm doch noch unter dem Einfluß der Masern zum Manifestwerden der Tuberkulose kommen wird [1].

Bereits an dem Fall Pilip konnten wir feststellen, daß ein wirklich pleoergisches Kind seine Allergielage verhältnismäßig sehr zähe festhält. Weder eine längere Hungerperiode, noch interkurrente Infektionen vermochten die pleoergische Allergielage dieses Kindes umzuschlagen. Erst Masern waren imstande, dies zu bewerkstelligen. Man ist daher berechtigt, in solchen Fällen von einer Stabilisierung der Allergielage zu sprechen. Aber die Durchsicht unserer Protokolle der Gruppe A weist auf diese Erscheinung noch in deutlicherem Maße hin. Während eine banale katarrhalische Affektion der oberen Luftwege, ein Nasenrachenkatarrh etwa, bereits einen enormen Ausschlag im Verhalten der Senkungsreaktion herbeizuführen befähigt ist, haben solche Vorkommnisse, ja anderweitige schwere Allgemeininfektionen, wie z. B. Typhus abdominalis (Fall 18) keinen Einfluß auf den Ausfall unserer Proben. Auch ist ihr Ergebnis bei pleoergischen Kindern vom Allgemeinbefinden weitgehend unabhängig. Erst extreme Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes hat einen Umschlag der Pleoergie zur Folge. Wir sahen das besonders deutlich in einem unserer Fälle (Nr. 11). Es handelte sich hier um einen schweren Morbus coeruleus, der erst gegen das Lebensende von der pleoergischen Allergielage in das pleoästhetische Gebiet umschlug. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß wir nur in zwei Fällen eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Befund und dem Ausfall unserer Proben bei der stabilisierten Gruppe A feststellen konnten. Diese beiden Fälle zeigten Colitissymptome. Es wird zu untersuchen sein, ob es nicht doch einige unspezifische Erkrankungen gibt, welche auf die Allergielage der pleoergischen Kinder einen Einfluß ausüben und ob nicht Colitiden zu solchen Erkrankungen gehören.

Zusammenfassung.

Die überwiegende Mehrzahl (19 Fälle von 22) klinisch stabilisierter, symptomloser Tuberkulose des Kindesalters ist durch eine *pleoergische* Allergielage ausgezeichnet. Interkurrente Infektionen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Hunger und Gewichtsabnahme) und anderweitige Erkrankungen (Diabetes) üben einen verhältnismäßig geringen Einfluß auf eine hochgetriebene Pleoergie aus.

Gruppe B. Tuberkulinallergische Kinder mit Verdacht auf eine noch nicht stabilisierte Tuberkulose („in labilem Gleichgewicht"), *8 Fälle.*

In dieser Gruppe haben wir diejenigen Fälle zusammengefaßt, bei welchen wir über den Zustand ihrer Tuberkulose klinisch nicht schlüssig

[1] Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist das Kind ad exitum gekommen. Es kam bei ihm tatsächlich zu einer ganz frischen Aussaat, die bei der Sektion neben einer alten, ausgeheilten Tuberkulose, Bronchiektasie mit dem Streptokokkenempyem festgestellt werden konnte. Zum Schluß reagierte das Kind anergisch.

werden konnten. Wir konnten sie weder als tuberkulosekrank, noch als stabilisiert betrachten. Bei sechs von diesen Kindern bestand ein Verdacht auf eine schleichende Hilusdrüsentuberkulose, zwei befanden sich in vorgeschrittenem Stadium der Abheilung eines Tuberkuloseprozesses (eine Osteomyelitis und ein perifokales Infiltrat). Die Durchsicht der Protokolle zeigt uns, daß der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$ bei sämtlichen diesen Fällen nahezu eins war; bei 5 Fällen war er über 0,9, bei 3 Fällen über 0,8. Diese Gruppe hat also das gemeinsam, daß ihre Allergielage nahezu *homodynam* ist. Aber eine weitere, noch überzeugendere Eigenschaft dieser Kinder weist auf ihre Homodynamie hin; ihre Allergielage ist sehr labil und kann leicht durch unspezifische Eingriffe beeinflußt werden.

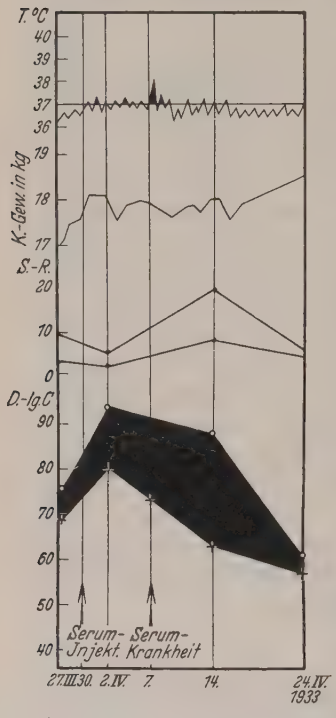


Abb. 5. Kurasz, Joh., 6 Jahre alt.

Fall 25. Kurasz, Joh. (vgl. Abb. 5). Dieses Kind kam in unsere Beobachtung mit dem Verdacht auf eine aktive Hilusdrüsentuberkulose. Die Prüfung seiner Allergielage ergab eine nahezu vollkommene Homodynamie. 3 Tage nach dieser ersten Prüfung erhielt das Kind anläßlich des Ausbruches einer Stationsepidemie von Diphtherie 12 ccm Pferdeserum intramuskulär. Bereits 2 Tage später, also noch vor dem Auftreten der Serumerscheinungen, beginnt seine Allergielage, wie das bei einer neuerlichen Prüfung festgestellt werden konnte, ins heterodynam Pleoästhetische umzuschlagen; die Allergiebreite erweitert sich in negativem Sinne, durch das raschere Emporschnellen des Produktes P_2 im Vergleich zum Produkt P_1, Obgleich beide Produkte sehr bald danach im Abfallen begriffen sind, geht diese Erweiterung während der nun 7 Tage nach der Serumeinspritzung zum Ausbruch gelangenden Serumkrankheit noch weiter vor sich, so daß eine Woche nach dem Beginn der Serumerscheinungen das Kind eine ausgesprochene pleoästhetische Allergielage aufweist. Im Laufe der nächsten 10 Tage erholt sich das Kind sichtlich, und seine Allergielage kehrt recht rasch ins homodyname Gebiet zurück.

Man sieht also, daß bei solchen labilen Kindern bereits ein relativ harmloser ergotroper Eingriff, wie eine Pferdeseruminjektion, genügt, um die Allergielage vorübergehend zu verändern. Die *Beeinflussung spezifischer Allergielage gehört mithin zur unspezifischen ergotropen Revolution.* Ganz ähnliche Erscheinungen (vgl. Abb. 6) beobachteten wir beim Fall 26, Mykusz Franziska, wo die Erweiterung der Allergiebreite nach einer Seruminjektion einen noch höheren Grad erreichte. Ähnliches sahen wir nach einer Typhusvaccineinjektion (Fall 27).

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, die Frage der unspezifischen ergotropen Beeinflussung der Allergielage als ein Problem für sich zu betrachten und den diesbezüglichen Einfluß der Proteinkörperein-

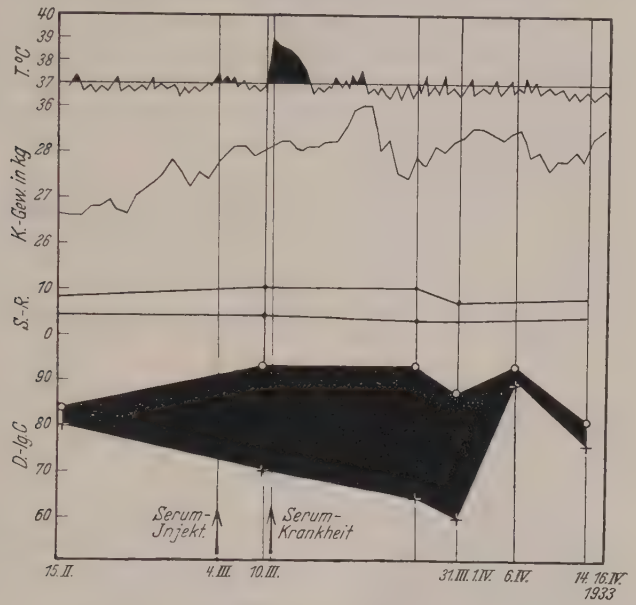


Abb. 6. Mykusz Franziska, 10 Jahre alt.

spritzung, der Quarzlampenbestrahlung, der Bäderwirkung, mit Hilfe unserer Methodik zu studieren. Die Untersuchungen, welche sich mit dieser Frage befassen, werden den Gegenstand einer besonderen Mitteilung bilden.

Zusammenfassung.

Sämtliche Kinder, die klinisch das Bild einer labilen tuberkulösen Infektion dargeboten haben, konnten als *homodynam* oder nahezu *homodynam allergisch* qualifiziert werden. Die Labilität ihrer Allergielage ist durch eine leichte Beeinflußbarkeit durch unspezifische ergotrope Eingriffe ausgezeichnet.

Gruppe C. Manifeste Tuberkulose mit günstiger Prognose, 49 Fälle.

Diese Gruppe umfaßt 49 Fälle, die unter folgenden Diagnosen zur Untersuchung gelangten:

Diagnose	Zahl der Fälle
Perifokales bzw. Hilusinfiltrat	16
Pleuritis	12
Skrofulose	9
Hilusdrüsentuberkulose	4
Knochentuberkulose	4
Typhobacillose	2
Primärkomplex	2
Zusammen	49

Die Allergielage dieser Kinder war bei der ersten Untersuchung (auf Grund der Beurteilung des Quotienten $\frac{P_1}{P_2}$) folgendermaßen verteilt:

39mal heterodynam-pleoästhetisch (Quotient < 1),
6 „ heterodynam-pleoergisch (Quotient > 1),
4 „ homodynam (Quotient $= 1$).

Von den 39 anfänglich als pleoästhetisch qualifizierten Fällen kamen sieben nur zu einer einzigen Prüfung am Anfang der Beobachtung, 32 Fälle wurden hingegen einer mehrmaligen Prüfung während einer längeren Beobachtungszeit unterzogen.

Bei sämtlichen 32 Fällen konnten wir parallel der klinischen Besserung auch eine Besserung der Allergielage beobachten, indem der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$ *hier eine deutliche Tendenz zum fortschreitenden Ansteigen darbot, die Allergiebahn bewegte sich also in der Richtung vom pleoästhetischen in das pleoergische Gebiet.*

Von den 4 anfänglich als homodynam qualifizierten Fällen konnten zwei nur einmal untersucht werden, zwei hingegen zeigten im Laufe der Beobachtungszeit dieselbe Bewegungsrichtung der Allergiebahn, zusammen mit der fortschreitenden Besserung.

Von den sechs zuerst als pleoergisch erkannten Fällen kamen zwei nur einmal zur Untersuchung, bei drei Fällen war abermals ein Ansteigen der Pleoergie zu beobachten und nur einmal fand sich eine in umgekehrter Richtung verlaufende Bewegung der Allergiebahn (vom pleoergischen ins pleoästhetische Gebiet).

Das charakteristische Merkmal dieser Gruppe ist also die Bewegung der Allergiebahn in der Richtung vom pleoästhetischen in das pleoergische Gebiet. Unter den während einer längeren Beobachtungszeit wiederholt auf ihre Allergielage geprüften 38 Fällen fand sich dieses Vorkommnis 37mal, und nur ein einziges Mal konnte eine umgekehrte Richtung der Änderung der Allergielage beobachtet werden.

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle der Gruppe C erwies sich, wie das auch zu erwarten war, anfänglich als heterodynam-pleoästhetisch (39 Fälle). Daß trotzdem in dieser Gruppe homodyname und sogar heterodynam pleoergische Kinder vorkamen, darf uns nicht wundernehmen, da die kranken Kinder in verschiedenen Stadien ihrer Erkrankung in unsere Behandlung kamen. Diejenigen Fälle, welche sich bereits in einer mehr oder minder ausgesprochenen Heilungsphase befanden, zeigten sich als bereits homodynam oder sogar pleoergisch. Die längere Zeit von uns beobachteten Fälle zeigen diesen Vorgang genügend deutlich. Die klinische Besserung geht mit dem fortschreitenden Umschlag der Allergielage in der Richtung zur Pleoergie einher und daher kann es vorkommen, daß ein Kind, welches vor einigen Wochen oder gar Tagen sich ausgesprochen pleoästhetisch verhielt, zur Zeit noch vorhandener

klinischer Anzeichen seiner tuberkulösen Manifestationen sich bereits als homodynam oder pleoergisch erweist.

Eine ähnliche Erklärung kann auch zur Rechtfertigung jenes einzigen Falles herangezogen werden, welcher im Laufe unserer Beobachtung eine Bewegung seiner Allergiebahn aus dem pleoergischen ins pleoästhetische Gebiet aufwies. Es handelt sich hier um den Fall 65.

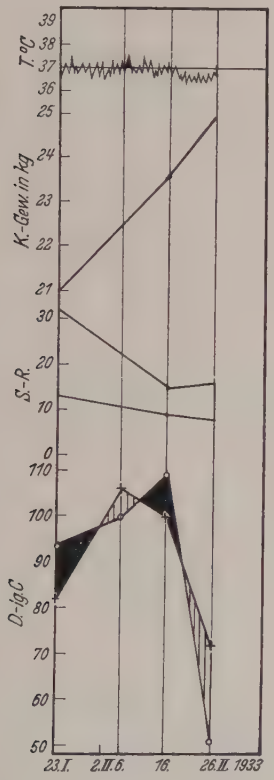


Abb. 7. Kwik, T., 12 Jahre alt.

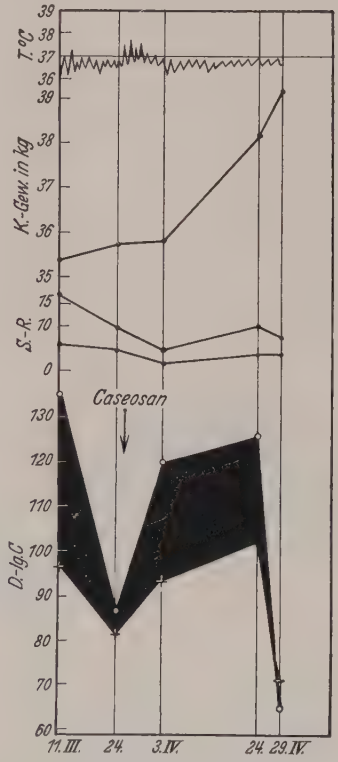


Abb. 8. Huczyński, Z., 10 Jahre alt.

Otypko, St., ein 3jähriges Mädchen mit Spondylitis. Das Kind kam in unsere Beobachtung nach einer 8monatigen Behandlung zu Hause, offenbar in einer Heilungsphase und reagierte pleoergisch. 8 Wochen später, als die Prüfung wiederholt wurde, zeigte es ein Umschlagen der Allergielage ins pleoästhetische Gebiet offenbar deshalb, weil sich das Kind damals in einer Verschlechterungsphase befand. In der Tat war sein Allgemeinbefinden damals deutlich schlechter. Trotzdem und obgleich das Kind gerade in dieser Phase auf Wunsch der Eltern entlassen werden mußte, erholte es sich zu Hause.

Auch unter den von uns längere Zeit beobachteten Fällen hatten wir ähnliche vorübergehende Verschlechterungen mit einem entsprechenden Umschlagen der Allergielage zu verzeichnen.

Wenn wir auf Grund des bisher Festgestellten behaupten können, daß das Manifestwerden einer tuberkulösen Infektion mit einer pleoästhetischen Allergielage einhergeht und daß die klinische Besserung mit einer Bewegung dieser allergischen Konstellation in das pleoergische Gebiet verbunden ist, so ist im einzelnen die Beschaffenheit sowohl der pleoästhetischen, als des pleoergischen Verhaltens von Fall zu Fall verschieden. Diese Unterschiede kommen dadurch zum Ausdruck, daß sowohl die absolute Höhe der maßgebenden Produkte [D — (lgC)] als ihr arithmetisches Verhältnis zueinander großen Schwankungen unterworfen sind. Man sieht das am deutlichsten an der Hand unserer Diagramme. Das eine Kind bringt eben große Reaktionen hervor, das Produkt [D — (lgC)] ist dann hoch, ein anderes hingegen ist durch kleine Reaktionen ausgezeichnet. Ferner kann bei einem Kind die arithmetische Differenz zwischen den beiden Produkten P_1 und P_2 beträchtlich größer ausfallen als ceteris paribus bei einem anderen. Diese Differenzen müssen natürlich mit dem Sinken der absoluten Höhe (also bei kleinen Reaktionen) immer kleiner (die Allergiebreite also immer enger) ausfallen, da der Durchmesser der mit einer verdünnteren Tuberkulinlösung angestellten Reaktion im schlimmsten Falle ebenso groß ausfallen kann wie der Durchmesser einer mit konzentrierterer Tuberkulinlösung angestellten Reaktion, nie aber größer. Wir haben bereits auf diese Dinge bei der Besprechung der Differenzmethode der graphischen Darstellung der Allergielage hingewiesen. Sowohl die negative Allergiebreite, die bei den pleoästhetischen Kindern anzutreffen ist, als auch die positive, für die Pleoergie charakteristische Allergiebreite, können hoch und niedrig sowie breit und schmal ausfallen. Je schmäler sie sind, desto näher kommen sie an die Null-Lage der Allergiebreite, welche der Homodynamie entspricht. Aber die Homodynamie kann ebenfalls absolut hoch und absolut niedrig ausfallen.

Genau so kann auch der Mechanismus der Wanderung der Allergielage vom pleoästhetischen in das pleoergische Gebiet *(Hygiogenese)* von Fall zu Fall verschieden sein. Sowohl die Einengung der negativen Allergiebreite, als auch der Umschlag der Pleoästhesie in eine Homodynamie und schließlich in eine Pleoergie kann sowohl auf dem Wege des Abfalles des Produktes P_2, als auch auf dem Wege der Erhöhung des Produktes P_1, als auch auf dem Wege einer entgegengesetzten Bewegung beider Produkte erfolgen. Alle diese Erscheinungen können für die Prognose und die Hygiogenese des Einzelfalles von Bedeutung sein, und ihre nähere Analyse wird uns vielleicht weitere diagnostisch verwertbare Hinweise ergeben. Wir werden auf diese Dinge in der folgenden Mitteilung noch ausführlicher eingehen. Die Schwankungen der Allergielage bei den manifesten Fällen von Tuberkulose, die einer Besserung entgegengehen, lassen sich am besten an der Hand einiger graphisch dargestellten Fälle demonstrieren:

Fall 41. Kwik T. (Abb. 7), ein 12jähriger Knabe in schlechtem Ernährungszustand, der im Stadium akuter Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Erscheinungen eines ausgedehnten Infiltrates im rechten Hilus aufgenommen wurde. Das Kind erholte sich auch subjektiv sehr rasch. Auf der Abb. 7 sehen wir namentlich das sehr interessante Diagramm der Allergielage, welches durch ein Hin- und Herschwanken zwischen einer recht engen Pleoästhesie und einer ebenso engen Pleoergie ausgezeichnet ist und mit einem endgültigen Überwiegen der Pleoergie endet.

Fall 46. Huczyński, Z. (Abb. 8). Dieser 10jährige Knabe machte etwa 5 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik ein Erythema nodosum durch. Er wurde noch mit subfebrilen Temperaturen und einem Lungenbefund aufgenommen. Seine Allergielage war breit und hoch pleoästhetisch. Nach der Aufnahme erholte er sich zusehends und seine Allergielage erfuhr eine Erniedrigung und Einengung in der Richtung zur Homodynamie. In diesem Stadium erhielt das Kind 3 ccm Caseosan intramuskulär. Dieser Eingriff hatte ein über 3 Tage langes Fiebern zur Folge, das mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens, röntgenologisch feststellbaren *Verbreitung des Infiltrates* und Verschlechterung der Allergielage einherging. Nur langsam erholte sich das Kind, wurde jedoch zum Schluß durch einen jähen Absturz des Produktes P_2 zusammen mit der klinischen Genesung pleoergisch.

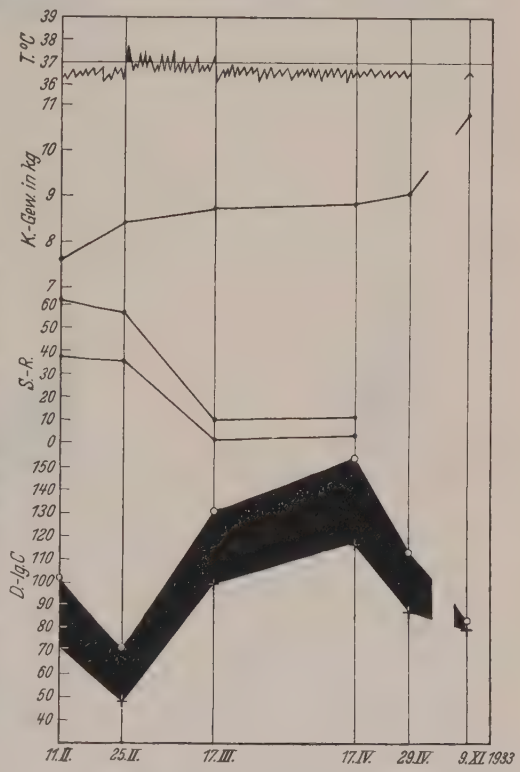


Abb. 9. Perun, Str., 19 Monate alt.

Fall 75. Perun, St. (Abb. 9). Dieser Fall illustriert das Schicksal eines Hilusinfiltrates bei einem 19 Monate alten Kind, das bereits im 4. Monat angesteckt wurde. Das Diagramm der Allergielage zeigt hier besonders instruktiv den mühsamen Weg zur Genesung.

Fall 47. Bodek, M., $3^1/_2$ Jahre alt (Abb. 10). Der typische Fall einer akut einsetzenden, unkomplizierten tuberkulösen Pleuritis. Die Wandlungen der Allergielage sind durch einen für die Pleuritis charakteristischen *jähen* Umschlag der Pleoästhesie in eine Pleoergie ausgezeichnet.

Fall 39. Skulska, Cath. (Abb. 11). Dieses 11jährige Mädchen erkrankte 10 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit hohem Fieber und Seitenstechen. Es machte eine schwere doppelseitige, typische Pleuritis durch. Die Allergielage ging langsam einer Besserung entgegen, und schließlich konnte das Kind mit Schwartenbildung und einer Pleoergie entlassen werden. Nach einem 2 Wochen langem Aufenthalte zu Hause mußte das Kind abermals aufgenommen werden. Es fieberte hoch und bot Symptome eines pleuritischen Rezidivs und einer exsudativen Perikarditis.

Die Allergielage blieb pleoergisch. Dieser Rückfall dauerte aber nur 1 Woche, und das Kind konnte bald in gutem Zustande definitiv entlassen werden. Entweder

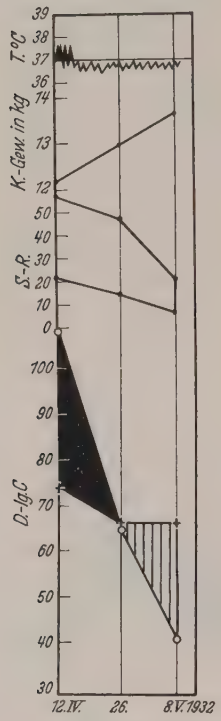


Abb. 10. Bodek, M.

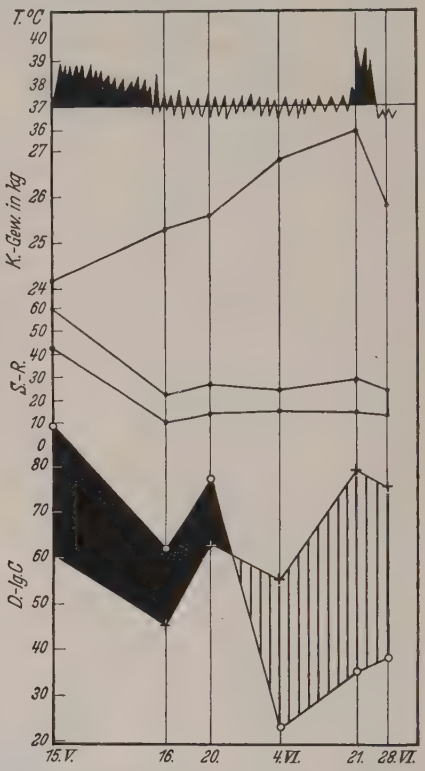


Abb. 11. Skulska, Cath., 11 Jahre alt. Entgegen den Angaben der Abbildung wurde die erste Untersuchung am 15. 4. und die zweite am 10. 5. 32 ausgeführt.

also handelte es sich hier um einen spezifischen Rückfall, der infolge der Pleoergie nur leicht verlief und eine sehr kurze Zeit anhielt, oder aber wir hatten es hier mit einer rheumatischen Komponente zu tun.

Zusammenfassung.

Die manifeste, jedoch prognostisch günstige primäre und sekundäre Tuberkulose des Kindesalters ist anfänglich durch eine *pleoästhetische Allergielage* ausgezeichnet. Diese allergische Konstellation erfährt jedoch im Laufe der günstig ausgehenden Erkrankung eine Änderung, in dem sie vom pleoästhetischen Gebiet zur Homodynamie und schließlich zur Pleoergie wandert.

Der Mechanismus dieser prognostisch ungemein wichtigen Wanderung ist verschieden und besitzt wahrscheinlich eine nicht zu unter-

schätzende Bedeutung für die Hygiogenese der tuberkulösen Manifestationen des Kindesalters.

Gruppe D. Manifeste Tuberkulose des Kindesalters mit ungünstiger Prognose, 21 Fälle.

Diese Gruppe umfaßt 21 Fälle schwerer tuberkulöser Manifestationen, die klinisch keine Besserungstendenz aufwiesen. Ein besonderes Gepräge verleiht dieser Gruppe die Tatsache, daß wir unter diesen 21 Fällen fünfmal einen letalen Ausgang unmittelbar beobachten konnten.

Diagnose	Zahl der Fälle
Lungenprozesse	10
Lungenprozesse, kombiniert mit anderweitigen Metastasen	2
Hilusdrüsentuberkulose	4
Hilusdrüsentuberkulose, kombiniert mit anderweitigen Komplikationen	2
Primärkomplex	2
Miliare Aussaat	1
Zusammen	21

17 Fälle waren einer längeren Beobachtung zugänglich, bei vier Fällen ist dagegen nur je eine Bestimmung ausgeführt worden. — Was die diagnostische Verteilung dieser Fälle betrifft, so waren hier obenstehende Gruppen vertreten.

Die Allergielage dieser Kinder war am Anfang der Beobachtung (erste Bestimmung) *19mal heterodynam-pleoästhetisch* und zweimal heterodynam-pleoergisch. Von diesen letzteren war das eine Kind (Nr. 80) noch mit einer Nephrose behaftet, und wenn es auch das erstemal pleoergisch reagierte, so schlug seine Allergielage gleich bei der zweiten Prüfung ins Pleoästhetische um, so daß wir diesen Fall zu den pleoästhetischen Fällen rechnen dürfen. — Bei dem zweiten, pleoergisch reagierenden Kinde handelte es sich um eine miliare Tuberkulose, die einer besonderen Besprechung bedarf (Anergie s. weiter unten).

Von den also im ganzen 20 pleoästhetischen Fällen konnten 16 längere Zeit beobachtet werden und bei 14 von ihnen mußte, entsprechend ihrem klinischen Verhalten, im Laufe der Beobachtung eine *Verschlechterung* ihrer Allergielage festgestellt werden. Diese Verschlechterung kam durch eine Tendenz zur Verbreitung ihrer negativen Allergiebreite bzw. durch eine Tendenz zum fortschreitenden Absinken des Quotienten $\frac{P_1}{P_2}$ zum Ausdruck. Nur zweimal sahen wir ein Besserungsbestreben der Allergielage trotz des klinisch umgekehrten Verhaltens auftreten, es handelte sich aber um nicht allzulange beobachtete Fälle. Derartige vorübergehende Einengungen der Allergiebreite kamen auch sonst bei unseren Fällen vor, machten aber später einer Verschlechterung Platz. Bei einem dieser Fälle (Nr. 93) handelte es sich übrigens um eine fibröse ulceröse Phthise, und es ist die Frage, ob es sich hier nicht bereits um einen tertiären Prozeß handelte. Wir werden weiter unten feststellen müssen, daß die tertiäre Tuberkulose, was die Gestaltung der Allergie-

lage betrifft, ein wesentlich anderes Verhalten aufweist als die primäre und sekundäre Tuberkulose.

Auch innerhalb dieser Gruppe wechselt die Art der bei den einzelnen Fällen anfänglich beobachteten Pleoästhesie. Während wir bei den Fällen der Gruppe C besonders oft Fällen mit anfänglich hoher und breiter Pleoästhesie begegneten, herrscht hier wohl der Typus einer wohl breiten aber niedrigeren Pleoästhesie vor. Der Mechanismus der fortschreitenden Verschlechterung der anfänglichen pleoästhetischen Allergielage, welches Vorkommnis das hervorstechendste Merkmal der Gruppe D bildet und letzten Endes durch fortschreitende Verbreitung der negativen Allergiebreite zustande kommt, kann auch hier ein verschiedener sein. Auch diese Verhältnisse werden noch den Gegenstand weiterer Analyse bilden müssen.

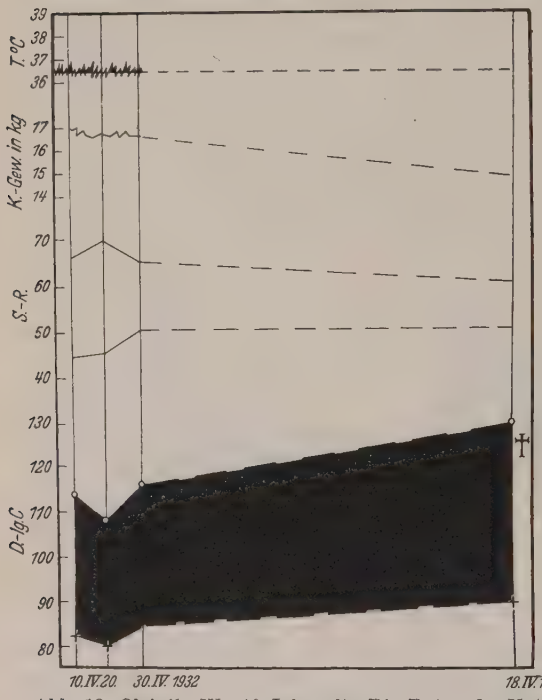


Abb. 12. Olejnik, W., 10 Jahre alt. Die Daten der Untersuchungen waren entgegen den Angaben der Abbildung: 13. 4., 20. 4. und 28. 4. 32, 18. 2. 33. Am 30. 3. 33 Exitus.

Die Schwankungen der Allergielage bei den manifesten Fällen von Tuberkulose, die einer Verschlechterung entgegenschreiten, lassen sich wiederum am bequemsten an der Hand einiger graphisch dargestellten Beispiele demonstrieren.

Fall 81. Olejnik, W. Dieses 10jährige Mädchen (Abb. 12) bot außerordentlich interessante Eigentümlichkeiten dar. Erstens war sie in ihrer Entwicklung infolge langwieriger und langdauernder Erkrankung stark zurückgeblieben. Sie war für ihr Alter ganz übermäßig klein und wog nur 10,9 kg. Zweitens war ihr Lungenbefund röntgenologisch mit dem von *Neumann* als *Tuberculosis pulmonum fibrosa densa* (der Erwachsenen) beschriebenen und bezeichneten Form identisch. Drittens schließlich hatte das Kind nur *eine* Niere und diese war durch den Prozeß ergriffen. Diese Entwicklungsanomalie kam erst auf den Operationstisch zum Vorschein. Wie aus dem Diagramm zu ersehen ist, hatte das Kind eine sehr hohe und breite pleoästhetische Allergielage, die anfänglich zwar eine Tendenz zur Einengung zeigte, dann aber immer breiter wurde.

Fall 86. Fischer, Tony (Abb. 13). Bei diesem 2jährigen Mädchen, welches seit längerer Zeit an manifester Hilusdrüsentuberkulose litt, kam es zu einer exsudativen Pleuritis. Die Allergielage war damals eher niedrig, aber breit pleoästhetisch. Mit der Besserung der Pleuritis schlug die Allergielage des Kindes rasch, wie das bei Pleuritiden (vgl. vorhin) die Regel ist, ins Pleoergische über. Nun machte das Kind eine grippale Infektion durch, die einen deutlich verschlechternden Einfluß auf die Allergielage ausübte. Schließlich wurde die Allergielage des Kindes abermals breit pleoästhetisch und zu gleicher Zeit kamen Anzeichen eines auch röntgenologisch feststellbaren perifokalen Infiltrates im rechten Oberlappen. Das Kind mußte in sehr schlechtem Allgemeinzustand entlassen werden. Dieser Fall ist deswegen besonders instruktiv, weil wir hier zuerst durch die Verschlechterung der Allergielage auf den beginnenden Lungenprozeß aufmerksam gemacht worden sind.

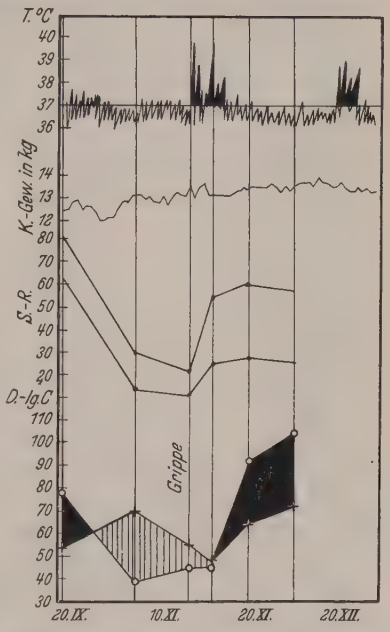


Abb. 13. Fischer, Tony. Die Daten der Untersuchungen waren 20. 10., 5. 11., 17. 11., 22. 11., 30. 11., 10. 12. 32.

Zusammenfassung.

Für Kinder mit fortschreitender, prognostisch ungünstiger Tuberkulose ist eine *heterodynam-pleoästhetische Allergiekonstellation charakteristisch, welche im Laufe der Beobachtungszeit eine Tendenz zur Vertiefung der Pleoästhesie aufweist.* Der Quotient $\frac{P_1}{P_2}$ hat hier das Bestreben, immer kleiner zu werden. Der Mechanismus dieses Vorganges ist am häufigsten entweder durch einen übermäßigen Anstieg des Produktes P_2 im Vergleich zum Anstieg des Produktes P_1 oder aber durch einen übermäßigen Abfall des Produktes P_2, im Vergleich zum Absinken des Produktes P_1 bedingt.

Anergie.

Die von uns ausgebaute Methode der relativen Bestimmung der aktuellen Allergielage basiert auf der Voraussetzung, daß an dem Zustandekommen und der quantitativen Gestaltung der intracutanen Tuberkulinreaktion zwei veränderliche Faktoren oder Faktorengruppen beteiligt sind, die wir als R und S bezeichnen. Durch den quantitativen Vergleich der gleichzeitig mit verschiedenen Tuberkulinkonzentrationen angestellten Reaktionen haben wir es versucht, das Verhältnis dieser Faktoren zueinander zu bestimmen. Es hat sich gezeigt, daß dies tatsächlich gelingt und daß die mit Hilfe sehr verdünnter Tuberkulinlösungen erhaltenen Reaktionen *vorwiegend* der einen Faktorengruppe

ihre relative Beschaffenheit verdanken (die Faktorengruppe S), wogegen die mit Hilfe konzentrierterer Tuberkulinlösungen erhaltenen Reaktionen durch ihre relative Beschaffenheit die andere Faktorengruppe (wohl R) zum Ausdruck bringen.

Es handelt sich also bei dieser Methode um ein Vergleichsverfahren, welches überall dort versagen muß, wo *eine* der beiden Faktorengruppen übermäßig groß oder übermäßig klein wird. Denn eine übermäßige Vergrößerung des Faktors S wird natürlich auch eine Vergrößerung des Faktors R vortäuschen, eine übermäßige Vergrößerung des Faktors R muß ein scheinbares Ansteigen des Faktors S anzeigen und umgekehrt. Es steht uns leider keine Möglichkeit zur Verfügung die Faktoren R und S für sich zu bestimmen.

Die praktische Folge dieser Überlegung ist die, daß das von uns ausgebaute Verfahren der relativen Bestimmung der Allergielage sowohl im Falle von Anergie als auch im Falle von Adiaphorie versagen muß.

Die *Anergie* haben wir als eine Allergielage definiert, bei welcher der Faktor R dem Nullwert zustrebend auf das Mindestmaß herabsinkt, wogegen der Faktor S stark erhöht ist und der Unendlichkeit zustrebt. Ein solches Kind wird durch den Erreger und seine Produkte maximal geschädigt, bringt aber keine Reaktion als Beantwortung dieser Schädigung zustande, weil seine Reaktionskraft lahmgelegt ist. Auf die Möglichkeiten unserer Methodik übertragen bedeutet das, daß verdünnte Tuberkulinlösungen infolge herabgesetzter Reaktionsfähigkeit evtl. überhaupt keine Reaktion auslösen werden, wogegen konzentriertere Lösungen bei leichteren Graden der Anergie wohl noch schwache Reaktionen hervorrufen und sich erst in extremen Fällen ebenfalls bland erweisen werden. In dem ersten Falle wird das Resultat unserer Prüfung eine scheinbare Pleoergie anzeigen und uns daher vollkommen irreführen.

Die Entwicklung einer Anergie müssen wir uns daher in Anlehnung an unsere Vorstellungen dynamisch etwa folgendermaßen *(schematisch)* vorstellen:

Pleoästhesie → Verbreitung der Pleoästhesie durch einen Anstieg des Produktes P_2 → Verbreitung der Pleoästhesie durch Absinken des Produktes P_1 und allgemeine Erniedrigung der Allergielage → scheinbare niedrige Pleoergie → keine Reaktion auch auf konzentrierte Tuberkulinlösungen (absolute Anergie). Wenn wir nur diejenigen Fälle in Betracht ziehen, welche sozusagen unter unseren Augen gestorben sind, so bestätigt die Durchsicht unserer Protokolle diese theoretischen Überlegungen.

Der Fall 81 (Gruppe D, vgl. Abb. 12) zeigte 6 Wochen vor dem Exitus ein Verhalten, welches der ersten Etappe auf dem Wege zur Anergie entspricht. Die Allergielage war hoch und breit pleoästhetisch. Ähnlich der Fall 82, welcher diese Etappe bereits 4 Monate vor dem Exitus erreichte, und der Fall 91 2 Monate vor dem Exitus. — Der Fall 94 entspricht bereits einer weiteren Etappe der Anergieent-

wicklung; hier hatten wir es mit einer Allergielage zu tun, die sich schon an eine scheinbare *niedrige* Homodynamie annäherte (etwa 3 Monate vor dem Tode).

Und nun zum Falle 100, Nakonieczny L., den wir absichtlich aus unserer Besprechung der Gruppe D ausgeschieden haben.

Dieses 13 Monate alte (vgl. Abb. 14) Kind bot bereits bei der Aufnahme deutliche Zeichen einer Miliartuberkulose, seine Allergielage mußte jedoch als niedrig pleoergisch bezeichnet werden. Dieser Zustand hielt fast unverändert 1 Monat lang, bis das Kind an inzwischen akquirierten Masern erkrankte. Am ersten Exanthemtage der Masern schlug diese scheinbare Pleoergie in eine absolute Anergie um; das Kind beantwortete sogar konzentrierte, intracutan applizierte Tuberkulinlösungen mit keinerlei Erscheinungen. 8 Tage später, nach dem Überstehen mittel-

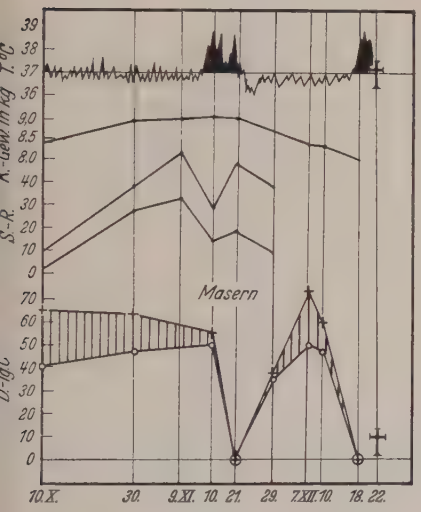


Abb. 14. Nakonieczny, L., 13 Monate alt.

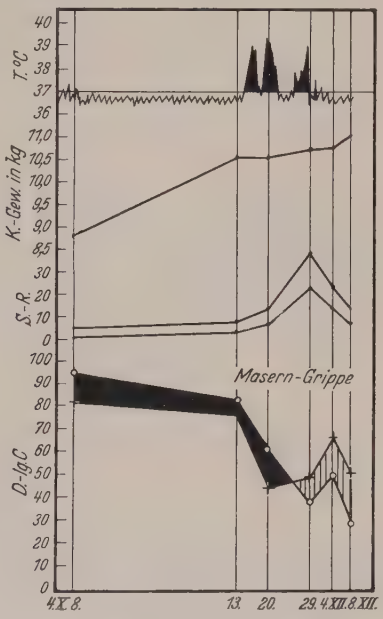


Abb. 15. Królikiewicz, St., 22 Monate alt.

schwerer Masern, kehrte die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin wieder zurück. Die pleoergische Lage erfuhr jedoch durch das Absinken des Produktes P_1 eine Einengung und eine weitere Erniedrigung, so daß das Kind nahezu homodynam wurde.

Weitere 8 Tage brachten eine rasch fortschreitende Verschlechterung und Generalisierung der Miliartuberkulose zusammen mit einer scheinbaren Besserung der Allergielage durch ein scheinbares Ansteigen der Reaktivität. Diese Sachlage hielt weitere 12 Tage an und wich zusammen mit einem rapiden Verfall des Kindes einer abermaligen absoluten Anergie aus. 4 Tage später kam das Kind ad exitum.

Gelegentliche Beobachtungen an Kindern mit tuberkulöser Meningitis haben ganz analoge Resultate ergeben. Die Anergie ist also vorderhand aus der mit Hilfe unserer Methode eruierbaren Allergielage allein nicht zu diagnostizieren. *Dagegen ist ein Umschlag der pleoästhetischen Allergielage in eine Pleoergie bei gleichzeitiger Verschlechterung der klinischen Erscheinungen auf eine beginnende Anergie verdächtig.*

Auszug aus dem

Tabelle 1. Protokolle de

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
		Gruppe A. Tuberkulinallergische Kinder ohne klinische Anzeicher						
2	13. 11. 33	Hajda Danuta	♀	23 Mon.	11,1	Gleichmäßige Verschattung des rechten mittleren und unteren Lungenfeldes	Rote Blutk. 4 250 000 Weiße Blutk. 14 800 Schilling: Junge 4 Stäbch. 24 Segm. 52 Eosin. 0 Mastz. 2 Plasmaz. 3 Lymphoc. 15	60′—38 120′—70
	22. 11. 33	„	♀	23 Mon.	11,65		Rote Blutk. 4 800 000 Weiße Blutk. 5 200 Schilling: Junge 0 Stäbch. 4 Segm. 57 Eosin. 3 Mastz. 1 Plasmaz. 2 Monoc. 4 Lymphoc. 29	60′—19 120′—37
		Gruppe B. Tuberkulinallergische Kinder mit Verdacht auf noch nicht						
26	15. 2. 33	Mykusz, Franz.	♀	10 Jahre	26,6	Beide Hilusschatten, besonders rechts, verbreitet und verdichtet. Im rechten Lungenfelde in Verbindung mit dem rechten Hilus ein weicher, taubeneigroßer Schatten	Rote Blutk. 4 200 000 Weiße Blutk. 7 900 Schilling: Stäbch. 4 Segm. 57 Eosin. 3 Mastz. 2 Plasmaz. 2 Monoc. 5 Lymphoc. 27	60′— 4 120′— 8
	9. 3. 33	„	♀	10 Jahre	27,9			60′— 4 120′—10
	26. 3. 33	„	♀	10 Jahre	27,7	Verbreitung des perifokalen Infiltrates gegenüber der Aufnahme vom 15. 2.	Weiße Blutk. 10 700 Schilling: Junge 1,5 Stäbch. 4,5 Segm. 50 Eosin. 4,5 Mastz. Ø Plasmaz. 0,5 Monoc. 5,5 Lymphoc. 33,5	60′— 3 120′—10

Gesamtprotokoll.

ausgewählten Fälle.

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
eines tuberkulösen Prozesses. (Stabilisierte symptomlose Tuberkulose.)									
—	—	Croupöse Pneumonie bei einem tuberkulin-allergischen Kinde	13	6	52	36	1,220	0,664	Erkrankt vor 2 Tagen mit plötzlichem Fieberanstieg bis 39,9. Hüstelt
—	—	Rekonvalescenz	13,5	6	54	36	1,308	0,668	Fieberfrei. Allgemeinbefinden gut. Vollständige Reihe: Tuberkulinkonz. / Durchmesser in mm: 10^{-3} 20; 10^{-4} 13,5; 10^{-5} 8,5; 10^{-6} 6
stabilisierte Tuberkulose („in labilem Gleichgewicht").									
2 7	4 7	Perifokales Infiltrat in der Gegend des rechten Hilus	20	14	80	84	0,830	0,940	Fieberfrei. Appetit gut. Etwas Hüsteln. Am 4.3.32 anläßlich einer Diphtherieepidemie intramuskuläre Injektion von 25 ccm Pferdeserum
—	—		17,5	15,5	70	93	0,416	1,416	Am 10. 3. Serumkrankheit mit Gelenkschwellungen und Temperaturen bis 38,5 3 Tage anhaltend.
3 9	9 15	Nach Serumkrankheit	16	15,5	64	93	0,224	3,600	Subfebrile Temperaturen bis 37,4. Hustet wieder. Appetit schlecht. (Der weitere Verlauf bis zum 14. 4. 33 ist der graphischen Darstellung zu entnehmen, Abb. 6.)

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
29	8. 10. 30	Królihiewicz Stef.	♀	22 Mon.	8,8	Verdichtung beider mäßig vergrößerter Hilusschatten mit kleinfleckigen Kalkherden	Rote Blutk. 3 890 000 Hgl. 42% Ind. 0,55 Weiße Blutk. 8 800 Schilling: Junge 1 Stäbch. 32 Segm. 38 Eosin. Ø Mastz. 1 Plasmaz. 1 Monoc. 3 Lymphoc. 24	60′— 2 120′— 6
	13. 11. 33	„	♀	23 Mon.	10,55			60′— 4 120′— 9
	20. 11. 33	„	♀	23 Mon.	10,55		Rote Blutk. 3 500 000 Hg. 34% Ind. 0,5 W. Blutk. 6100 Schilling: Stäbch. 17 Segm. 31 Eosin. 6 Mastz. Ø Plasmaz. Ø Monoc. 3 Lymphoc. 43	60′— 8 120′—14
	29. 11. 32	„	♀	24 Mon.	10,7			60′—24 120′—39
	4. 12. 32	„	♀	24 Mon.	10,45		Rote Blutk. 3 580 000 Weiße Blutk. 10 500 Hgl. 35% Ind. 0,5 Schilling: Junge 1 Stäbch. 25 Segm. 38 Eosin. 2 Mastz. Ø Plasmaz. Ø Monoc. 9 Lymphoc. 25	60′—14 120′—24
	8. 12. 32	„	♀	24 Mon.	11			60′— 8 120′—14

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
—	—	Verdacht auf Hilusdrüsentuberkulose	21	15	84	90	0,818	0,992	Vater vor 7 Monaten im Spital an Tuberkulose verstorben. War mit dem Kinde nur 1 Monat lang vor 8 Monaten im Kontakt Das Kind hatte im 10. Lebensmonat eine Conjunct. phlyct. mit stark positivem Pirquet. Seither Anorexie, schlechter Allgemeinzustand. Nach der Aufnahme anfangs subfebrile Temperaturen, nach einer Woche fieberfrei. Appetit besser
—	—		19,5	14	78	84	0,780	0,948	Wohlbefinden. Appetit gut
—	—	Masern	11,5	10,5	46	63	0,196	0,884	Leichte Masern. Katarrh. Stad. vom 15.—17. 11. Exanthem. Stad. vom 18. bis 21. 11.
—	—	Grippe nach Masern	12,5	6,5	50	39	1,048	0,660	Vom 21. bis zum 25. normale Temperatur und Wohlbefinden. Seit 25. 11. katarrhalische Erscheinungen mit Temperaturen bis 39 °
—	—		14	8,5	68	51	0,880	0,716	Bis zum 2. 12. stufenweise Temperaturabfall. Katarrhalische Erscheinungen im Rückgang. Temperatur seit dem 3. 12. normal
—	—		13	5	52	30	1,512	0,648	Wohlbefinden. Entlassung

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
						Gruppe C. Tuberkulosekranke		
39	15. 4. 32	Skulska Cath.	♀	11 Jahre	24,2	Kompakte Verschattung beider Lungenfelder rechts bis zur V., links bis zur II. Rippe	Rote Blutk. 3 850 000 Weiße Blutk. 10 800 Schilling: Junge 1 Stäbch. 8 Segm. 55,5 Eosin. 1 Mastz. 1,5 Plasmaz. 2 Monoc. 2 Lymphoc. 29	60′—45 120′—62
	10. 5. 32	„	♀	11 Jahre	25,3	Unverändert		60′—11 120′—24
	20. 5. 32	„	♀	11 Jahre	25,6	Exsudat vermindert	Rote Blutk. 3 750 000 Weiße Blutk. 11 300 Schilling: Junge 1,5 Segm. 54,5 Eosin. 2 Mastz. 1 Plasmaz. 3 Monoc. 1 Lymphoc. 24	60′—15 120′—28
	4. 6. 32	„	♀	11 Jahre	26,8	Fortschreitende Resorption. Schwartenbildung		60′—16 120′—25
	21. 6. 32	„	♀	11 Jahre	27,4	Vermehrung des beiderseitigen pleuritischen Ergusses. Dreieckiger Herzschatten, typisch für Pericarditis exsudativa	Rote Blutk. 3 870 000 Weiße Blutk. 10 800 Schilling: Junge 2,5 Stäbch. 11 Segm. 54 Eosin. 0,5 Mastz. 0,5 Plasmaz. 1 Monoc. 3 Lymphoc. 27,5	60′—15 120′—30
	28. 6. 32	„	♀	11 Jahre	25,8	Besserung		60′—14 120′—25

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
Kinder mit günstiger Prognose.									
17 21	20 30	Beiderseitige exsudative Pleuritis	15,5	15	62	90	0,232	2,820	Krank seit 10 Tagen. Fiebert bis 39°. Seitenstechen. Husten. Appetitlos. Exsudat typisch
15 22	20 35		11,5	10,5	46	63	0,196	0,884	Physik. Befund unverändert. Temperatur bis 38° Punktionen
21 21	20 28		16	13	64	78	0,512	1,000	Exsudat im Zurückgehen. Allgemeinbefinden besser. Temperatur bis 37,8
14 20	17 28		13	4	56	24	1,780	0,670	Entlassen auf Wunsch der Eltern mit Exsudatresten und Schwartenbildung. Subfebrile Temperatur bis 37,5
—	—	Pleuritis und Pericarditis exsudativa	20	6	80	36	2,044	0,704	Wiederaufnahme mit Perikarditis. Temperatur bis 39,6. Allgemeiner Befund gut
14 17	20 32	Pleuritis und Pericarditis exsudativa	19	6,5	76	39	1,048	0,708	Fortschreitende Besserung und Rückgang der Perikarditis. Pleuraschwarten. Entlassung mit geringen Resten des perikarditischen Exsudates. Fieberfrei. Ausgezeichnetes allgemeines Befinden

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
40	9. 1. 33	Byk Ephraim	♂	9 Jahre	27,6	Weicher Schatten im linken Hilus und im perihilären Gewebe. Rechter Hilus verdichtet	Rote Blutk. 4 400 000 Weiße Blutk. 8 250 Schilling: Stäbch. 5 Segm. 60 Eosin. 1 Mastz. 0,5 Monoc. 3 Plasmaz. 1 Lymphoc. 29,5	60′— 5 120′—12
	23. 1. 33	„	♂	9 Jahre	27,9	Unverändert		60′— 2 120′— 5
	9. 2. 33	„	♂	9 Jahre	27,8	Unverändert		
	16. 5. 33	„	♂	9 Jahre	28,1	Deutliches Zurückgehen des perihilären Schattens links		60′—4,5 120′—10
46	11. 3. 33	Huczyński Zbigniew	♂	10 Jahre	35,5	Perihilärer dreieckiger Schatten in Verbindung mit dem rechten Hilus. Links Hilusschatten vergrößert. Cor pendulum	o. B.	60′— 6 120′—17
	24. 3. 33	„	♂	10 Jahre	35,8			60′— 5 120′—10
	3. 4. 33	„	♂	10 Jahre	35,9			60′— 2 120′— 5
	24. 4. 33	„	♂	10 Jahre	38,2	Andeutung einer Verbreitung des Infiltrates		60′— 4 120′—10
	29. 4. 33	„	♂	10 Jahre	39,2	Deutliche Verkleinerung des Infiltrates		60′— 4 120′— 8
75	11. 2. 33	Perun Stephanie	♀	19 Mon.	7,6	Großer weicher Schatten im rechten Hilus von dem unteren Hiluspol auf das Lungenfeld übergreifend	Rote Blutk. 3 950 000 Weiße Blutk. 7 800 Schilling: Stäbch. 3 Segm. 54 Eosin. 1,5 Mastz. 0,5 Plasmaz. 1 Monoc. 3 Lympoc. 37	60′—40 120′—65

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
4 8	3 6	Perifokales infiltrat im im Hilus	19,5	19	78	114	0,324	4,000	Seit längerer Zeit Anorexie und häufiges Erbrechen. Seit einigen Tagen subfebrile Temperaturen. Seit 2 Tagen Fieber bis 37,5
—	—		23,5	19,5	94	117	0,648	1,400	Luftkur. Fieberfrei seit 1 Woche. Appetit gebessert
			25	19	100	114	0,800	1,196	Andauernd fieberfrei. Quarzlampen und Kalisolbäder. Appetit besser.
3 7	2 5		2,3	17	92	102	0,802	1,088	Fieberfrei. Appetit gebessert. Befinden gut. Entlassung
14 20	13 17	Perihiläres Infiltrat	24,5	22,5	98	135	0,512	2,520	Seit längerer Zeit appetitlos. Vor 1 Monat Erythema nodosum. Seither subfebrile Temperaturen. Husten
4 9	4 10		20,5	14,5	82	87	0,820	0,968	Fieberfrei. Appetit mäßig. Am 25. 3. 33 3 ccm Caseosan intramuskulär. Nach dieser Injektion 3 Tage lang Temperatur 37,4 bis 37,8
2 7	3 8		23,5	20	94	120	0,772	1,520	Wieder fieberfrei
6 12	4 9		25,5	21	102	126	0,696	1,440	Status idem
4 9	4 10		18	11	72	66	0,984	0,810	Entlassung bei glänzendem Allgemeinbefinden
20 40	35 60	Hilusinfiltrat	18	17	72	102	0,336	2,540	Infektion im 4. Lebensmonat. Seit dem 6. Lebensmonat Husten, häufiges Fieber, Gewichtsstillstand. Nach der Aufnahme fieberfrei. Mäßiger Appetit. Hustet nicht

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
	25. 2. 33	Perun Stephanie	♀	19 Mon.	8,45	Unverändert		60′—3 120′—6
	17. 3. 33	„	♀	20 Mon.	8,75	Unverändert		60′— 120′—1
	17. 4. 33	„	♀	21 Mon.	8,9	Perihilärer Schatten etwas kleiner		60′— 120′—1
	29. 4. 33	„	♀	21 Mon.	9,3			
	19. 11. 33	„	♀	28 Mon.	10,8	Nur verbreitete Hilusschatten		
						Gruppe D. Kinder mit fortschreitender		
81	13. 4. 32	Olejnik Władysława	♀	10 Jahre	16,9	Typischer Befund einer Tuberculosa pulmonum fibrosa densa (Neumann)	Rote Blutk. 3 500 000 Weiße Blutk. 10 300 Schilling: Stäbch. 12,5 Segm. 68 Eosin. 0 Mastz. 0 Plasmaz. 2,5 Lymphoc. 17	60′—4 120′—6
	20. 4. 32	„	♀	10 Jahre	16,7			60′—4 120′—7
	28. 4. 32	„	♀	10 Jahre	16,6			60′—5 120′—6

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
18	34		12	11,5	48	72	0,140	1,380	Seit dem 25. 2. pleuritisches Reiben über dem rechten Unterlappen. Appetit besser. Husten. Temperatur 36,2—37,7°
38	56								
3	3		25	22	100	132	0,592	1,860	Seit dem 2. 3. fieberfrei. Hustet nicht. Appetit besser
6	10								
5	4		29,5	26	118	156	0,660	2,112	Anhaltende Besserung
10	12								
—	—		22	19	88	114	0,556	1,440	Vollständige Reihe: Tuberkulin-konz. 10^{-3} 10^{-4} 10^{-5} 10^{-6} 10^{-7} Durchmesser in mm 26 22 20 19 17,5
—	—		20	14	80	84	0,822	0,944	Entlassung Wohlbefinden. Hustet nicht, fiebert nicht
prognostisch ungünstiger Tuberkulose									
19	13	Tuberculosis pulmonum fibrosa densa. Tuberkulose der Nieren, der Harnleiter und der Blase	20,5	19	82	114	0,420	2,286	Seit einigen Jahren Appetitlosigkeit, Abmagerung, Zurückbleiben in der Entwicklung. Seit 1 Jahr in ärztlicher Behandlung infolge hartnäckiger Pyurie. Bacillenbefund im Harn positiv
43	32								
—	—		20	18	80	108	0,452	1,768	Keine Temperaturen
55	65		21	19	84	116	0,468	1,928	Am 29. 4. nach Durchführung der Chromocystoskopie und Urographie, die ein vollkommenes Versiegen der exkretorischen Tätigkeit der linken Niere ergaben, Operation zwecks Nephrektomie. Bei der Operation stellte es sich heraus, daß die linke Niere überhaupt fehlt. Zunähung der Operationswunde. Glatte Heilung. Entlassung
75	67								

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
	18. 2. 33	Olejnik Władysława	♀	11 Jahre	14,7	Unverändert	Rote Blutk. 2 900 000 Weiße Blutk. 16 300 Schilling: Junge 2 Stäbch. 24 Segm. 37 Eosin. 0 Mastz. 1,5 Plasmaz. 5,5 Monoc. 2 Lymphoc. 28	60′—50 120′—60
83	5. 4. 33	Stern Rosa	♀	8 Jahre	20	Verdichtung und Verbreiterung beider Hilusschatten. Rechtsseitig das Slukasche Dreieck	Rote Blutk. 3 600 000 Weiße Blut- 10 200 Schilling: Junge 7 Stäbch. 11 Segm. 53 Eosin. 0 Mastz. 1 Plasmaz. 2 Monoc. 5 Lymphoc. 21	60′—28 120′—42
	7. 5. 33	,,	♀	8 Jahre	17,9	Unverändert		60′—36 120′—60
86	20. 10. 32	Fischer Toni	♀	2 Jahre	12,3	Verbreiterung und Verdichtung beider Hilusschatten. Rechts das typische Bild einer Mantelpleuritis	Rote Blutk. 3 600 000 Weiße Blutk. 13 100 Schilling: Junge 2 Stäbch. 11 Segm. 53 Eosin. 0 Mastz. 2 Plasmaz. 0 Monoc. 1 Lymphoc. 31	60′—63 120′—81
	5. 11. 32	,,	♀	2 Jahre	13			60′—14 120′—30

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
—	—		22	21,5	89	129	0,372	4,000	Poliklinische Nachuntersuchung. Subfebrile Temperatur. Kachexie. Pyurie mit Entleerung bröckliger Massen Am 30. 3. 33 Exitus unter Erscheinungen einer Meningitis tuberculosa
26 46	30 44	Hilusdrüsen und Darmtuberkulose	20	18	80	108	0,452	1,768	Poliklinischer Fall. Seit längerer Zeit in ärztlicher Behandlung wegen Drüsentuberkulose. Seit 2 Monaten Temperaturen bis 39°. Abmagerung. Seit 5 Wochen hartnäckige Durchfälle. Im Stuhl reichlich Tuberkelbacillen. Vollständige Reihe: Tuberkulin-konz. — Durchmesser in mm 10^{-4} — 20 10^{-5} — 19 10^{-6} — 18 10^{-7} — 16,5 10^{-8} — 15,5
—	—		21	19	84	114	0,468	1,928	Vollständige Reihe: Tuberkulin-konz. — Durchmesser in mm 10^{-4} — 21 10^{-5} — 20 10^{-6} — 19 10^{-7} — 18,5 10^{-8} — 17,5 Fieber ständig bis 39° C. Darmerscheinungen unverändert
12 30	32 55	Hilusdrüsentuberkulose. Rechtsseitige Pleuritis	13,5	13	54	78	0,184	1,932	Seit 10 Tagen Temperatur bis 38°, Appetitlosigkeit. Durchfälle. Physik. Befund entspricht einer exsudativen Pleuritis. Nach der Aufnahme fiebert bis 38,5. Hustet. Durchfälle nach 2 Tagen gebessert
18 27	12 28		17,5	6,5	70	39	1,692	0,700	Seit 10 Tagen normale Temperatur. Exsudat im Verschwinden. Appetit gut. Allgemeinbefinden gut

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
	17. 11. 32	Fischer Toni	♀	2 Jahre	13,4	Fortschreitende Resorption des Exsudates. Schwartenbildung		60′—11 120′—22
	22. 11. 32	„	♀	2 Jahre	13		Rote Blutk. 3 900 000 Weiße Blutk. 18 900 Schilling: Junge 3 Stäbch. 15 Segm. 58 Eosin. 0 Mastz. 1 Plasmaz. 1 Monoc. 3 Lymphoc. 20	60′—25 120—55
	30. 11. 32	„	♀	2 Jahre	13,3	Schwarten rechts. Hilusschatten wie oben. Verschleierung des rechten Oberfeldes?		60′—28 120′—60
	10. 12. 32	„	♀	2 Jahre		Deutliche Verschattung des rechten Oberfeldes. Schwarten und Hilusschatten wie oben		60′—26 120′—58
100	11. 10. 33	Nakonieczny Ladislaus	♂	13 Mon.	8,45	Gleichmäßig disseminierte kleinfleckige bis stecknadelkopfgroße Verdichtungen in den beiden Lungenfeldern	Rote Blutk. 3 770 000 Hb. 37% Ind. 0,5 Weiße Blutk. 17 800 Schilling: Stäbch. 13 Segm. 34 Eosin. 0 Mastz. 0 Plasmaz. 0 Monoc. 1 Lymphoc. 52	60′— 4 120′—11
	31. 10. 32	„	♂	13 Mon.	8,95	Unverändert	Rote Blutk. 3 480 000 Weiße Blutk. 14 800 Schilling: Stäbch. 9 Segm. 28 Eosin. 1 Mastz. 0 Plasmaz. 0 Monoc. 10 Lymphoc. 52	60′—30 120′—40

Skibiński		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
—	—		14	7,5	56	45	1,072	0,696	Seit 3 Tagen katarrh. Erscheinungen (Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis). Temperatur bis 39°
18 40	20 42	Grippe	12	7,5	48	45	0,776	0,668	Fiebert, hustet. Allgemeinbefinden verschlechtert
14 36	20 50	Beginn eines perifokalen Infiltrates des rechten Ohrlappens?	16	15,5	64	93	0,272	2,800	Seit 24. 11. Temperatur bis 37,5°. Hustet weiter. Allgemeinbefinden schlecht
12 32	18 47	Perifokales Infiltrat im rechten Oberlappen	18	17,5	72	105	0,292	3,200	Seit dem 1. 12. fieberfrei, jedoch Allgemeinbefinden sehr schlecht
—	—	Miliartuberkulose	16,5	7	66	42	1,488	0,704	Vater Juni 1933 an Lungentuberkulose gestorben. Seit 3. Lebensmonat blaß. Hüstelt. Seit Juni 1933 Fieber bei 38° C. Husten. Pirquet +. Röntgenologisch Perifoc. Infiltration links und Verd. des Hilusschattens. Seitdem subfebrile Temperaturen, Anorexie, Blässe und Husten. Nach der Aufnahme bis zum 17. 10. 33 Gewichtsabnahme, Husten und Abführen. Bakteriologische Untersuchung des Sputums, der Faeces und des Mageninhaltes (nüchtern) auf Tuberkelbacillen negativ
—	—	Miliartuberkulose	16	8	64	48	1,228	0,720	Seit 18. 10. Gewichtszunahme. Stühle gebessert. Besserer Appetit, Temperatur bis 37,6°. Hustet weiter

Nr.	Datum	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Röntgen	Blutbild	Blutkörperchen S.-R.
	9. 11. 33	Nakonieczny Ladislaus	♂	14 Mon.	8,98			60′—35 120′—55
	16. 11. 33	„	♂	14 Mon.	9,0		Rote Blutk. 3 100 000 Hb. 25% Ind. 0,4 Weiße Blutk. 12 000 Schilling: Stäbch. 10 Segm. 32 Eosin. 0 Mastz. 0 Plasmaz. 0 Monoc. 6 Lymphoc. 52	60′—16 120′—30
	21. 11. 33	„	♂	14 Mon.	8,75			60′—20 120′—50
	29. 11. 33	„	♂	14 Mon.	8,7	Unverändert		60′—11 120′—40
	7. 12. 33	„	♂	15 Mon.	8,4	Unverändert	Rote Blutk. 2 980 000 Weiße Blutk. 15 200 Hb. 22% Ind. 0,4 Schilling: Junge 2 Stäbch. 32 Segm. 24 Eosin. 0 Mastz. 0 Plasmaz. 0 Monoc. 2 Lymphoc. 40	
	10. 12. 33	„	♂	15 Mon.	8,4	Unverändert		
	18. 12. 33	„	♂	15 Mon.	8,1			
	22. 12. 33	„	♂	15 Mon.				

Skibinski		Klinische Diagnose	D_1	D_2	P_1	P_2	R	S	Bemerkungen
Antg.	NaCl								
—	—	Miliar-tuberkulose	—	—	—	—	—	—	Status idem
—	—		14	8,5	56	51	0,880	0,720	Seit dem 13. 11. Fieber bis 38,8°. Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Reizbarkeit. Seit 18. 11. Temperatur zwischen 37—37,8°. Weitere allgemeine Verschlechterung. Starker anfallsartiger Husten. Gewichtsstillstand
—	—	Masern	Ø	Ø	Ø	Ø	Absolute Anergie		Erster Tage des Masernexanthems. Seit 17. 11. Katarrh. Erscheinungen seit 21. 11 bis 23. 11. lytischer Temperaturabfall. Seit 23.—25. 11. Temperatur zwischen 35,8—37,3. Sehr schwach und hinfällig. Anorexie. Hustet wie früher. Seit dem 26. bis 29. 11. Temperatur zwischen 36,2—38,5° C
—	—		9,5	6	38	36	0,640	0,580	Schlechtes allgemeines Befinden
—	—	Miliar-tuberkulose	18,5	8,5	72	51	1,400	0,740	Auftreten der tuberkulösen Geschwüre am weichen Gaumen, an den Tonsillen, an der Zunge. Tuberkelbacillen im Stuhl und Harn. Allgemeinbefinden elend. Ödeme. Temperaturen bis 38°
—	—	Miliar-tuberkulose	17	8	68	48	1,430	0,716	Wie oben
—	—	Miliar-tuberkulose	Ø	Ø	Ø	Ø	Absolute Anergie		Verfall
									Exitus letalis. Sektionsbefund: Universelle Miliartuberkulose. Caries des Os sphenoidale. Ulceröse Tuberkulose des gesamten Verdauungsrohres. Beginnende Nierentuberkulose

Besonders interessante Aufschlüsse über das Wesen der Masernanergie hat uns die Beobachtung einiger Fälle anläßlich einer Hausepidemie von Masern ergeben. Masern üben einen sehr deutlichen Einfluß auf die Allergielage aus, der darin seinen Ausdruck findet, daß die Allergielage im allgemeinen erniedrigt wird, dabei jedoch eine pleoästhetische Verbreitung erfährt und erst in extremen Fällen durch ein Absinken der Reaktivität auf Null absolut anergisch wird.

Beim Fall 12, Pilip, Joh., ist namentlich der pleoästhesierende Einfluß der Masern besonders deutlich ausgeprägt.

Am 11. 11. 33, am ersten Tage nach der Masernansteckung, waren die Produkte P_1 und P_2 40 und 12. Also eine ausgesprochene Pleoergie. Bereits 12 Tage später, am 23. 11., am ersten Exanthemtage, finden wir eine ausgesprochene Pleoästhesie (38 und 54), bedingt durch ein Emporschnellen des Produktes P_2. Diese Pleoästhesie, die zum ersten Male bei diesem hartnäckig pleoergischen Kind auftrat, hielt über einen Monat lang an und war mit einem Manifestwerden der Tuberkulose [1] verbunden.

Bei einem nahezu homodynamen Kind (Fall 29, Królikiewicz, vgl. Abb. 15) war ein ganz ähnlicher Einfluß der Masern auf die Allergielage zu beobachten. Das Kind befand sich vor der Ansteckung in einer recht hohen, nahezu vollkommenen Homodynamie ($P_1 = 78$, $P_2 = 84$) und wurde bereits am ersten Exanthemtage niedrig pleoästhetisch ($P_1 = 46$, $P_2 = 63$), also hauptsächlich durch das Absinken des Produktes P_1. 9 Tage später wurde es aber, ungeachtet der auf die Masern folgenden Grippe niedrig pleoergisch, so daß hier die Masernpleoästhesie nicht nur eine sehr kurze Zeit anhielt, sondern eine deutliche Verbesserung der Allergielage ausgelöst hatte. Dies ist wohl dem Umstande zu verdanken, daß das Kind, obgleich homodynam, sich vor der Maserninfektion in gutem Allgemeinzustand befand und daß die Masern sehr leicht verliefen. Auf ähnliche Vorkommnisse hat der eine von uns *(v. Gröer)* bei der Besprechung der Masernanergie bereits klinischerseits in der letzten Auflage des *Pfaundler-Schlossmann* mit Nachdruck hingewiesen. Es gibt eben Maserninfektionen, welche günstig auf die Tuberkulose einwirken.

Dieser Einfluß der Masern, welcher sich nicht nur durch ein Absinken der Reaktionsfähigkeit, sondern zuerst wohl durch einen Anstieg der Tuberkulinempfindlichkeit auszeichnet, ist besonders bemerkenswert und erinnert sehr stark an die bereits oben besprochene Wirkung der ergotropen Eingriffe auf die Allergielage.

Jedenfalls gibt es nicht nur eine Masernanergie, sondern auch eine *Masernpleoästhesie*, welche der Anergie vorausgeht und noch überwunden werden kann. Diese Tatsache wirft ein Licht auf die interessanten Befunde von *Göbel*, welcher festgestellt hat, daß Masern die Tuberkulinreaktionen zuerst aktivieren und dann erst hemmen.

Der Gang der Allergiewandlungen bei der Adiaphorie wird den Gegenstand einer besonderen Mitteilung bilden. Auch hier ist es vorderhand unmöglich, allein aus dem Ausfall unserer Prüfung die Diagnose zu stellen.

---

[1] Welcher das Kind schließlich erlag,

Die Allergie bei der Tuberkulose der Erwachsenen.

Alles bisher Gesagte bezieht sich ausdrücklich nur auf die Tuberkulose des Kindes. Bei der tertiären Tuberkulose der Erwachsenen liegen die Verhältnisse ganz anders. Zur Zeit der tertiären Tuberkulose kommt es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einer durchgreifenden, aber lokalen Veränderung des Verhältnisses S/R in der Haut, als Ausdruck für eine weitgehende topographische Änderung der Allergie. Die Haut eines Erwachsenen reagiert in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach dem pleoergischen Typus. Nach unseren bisherigen Erfahrungen hat es jedoch den Anschein, daß sich diese Pleoergie wird weiter differenzieren lassen und daß es möglich sein wird, denjenigen Grad ihrer Höhe zu ermitteln, welcher der Homodynamie des Kindes entspricht. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind im Gange, und wir werden darüber in einer weiteren Mitteilung berichten.

Zusammenfassung.

1. Der diagnostisch-prognostische Wert der biologischen Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter in heterodynam-pleoergische, homodyname und heterodynam-pleoästhetische Allergie konnte an 100 Fällen tuberkulös infizierter Kinder an der Hand von über 250 Einzelbestimmungen der Allergielage im großen und ganzen ermittelt werden.

Als Kriterium für die Charakterisierung der Allergielage wurde einstweilen das Verhältnis der beiden Produkte $D_1(-\lg C_1)$ und $D_2(-\lg C_2)$ zueinander benützt.

Es zeigte sich, daß:

a) die *stabilisierte latente Tuberkulose* des Kindesalters, welche außer einer positiven Tuberkulinreaktion keinerlei Symptome erkennen läßt — durch eine *heterodynam-pleoergiche Allergie* charakterisiert ist.

b) Daß ferner eine manifeste Tuberkulose des Kindesalters der Gruppe heterodynam-pleoästhetischer Allergie gehört.

c) Und schließlich, daß die homodyname Allergie der labilen latenten Tuberkulose entspricht.

2. Die Einzelbestimmung der Allergielage hat nur einen beschränkten, grob orientierenden Wert. Die volle Bedeutung unserer Methode kommt erst auf dem Wege der Verfolgung der Veränderung der allergischen Konstellation im Laufe der Zeit zum Ausdruck. *(Bestimmung der Allergiebahn).* Nicht die Statik, sondern die Dynamik der Allergie ist prognostisch von Wichtigkeit. Dementsprechend lassen sich die Fälle manifester Tuberkulose mit Hilfe unserer Methodik in zwei deutlich verschiedene Gruppen weiter differenzieren, solche, welche mit der Zeit eine weitere Vertiefung der Pleoästhesie aufweisen und die prognostisch ungünstig zu beurteilen sind, und solche, welche von der Pleoästhesie

in der Richtung zur Pleoergie wandern und die eine gute Prognose aufweisen.

3. Die prognostische und diagnostische Beurteilung der mit Hilfe unseres Verfahrens ermittelten Allergielage hat stets in Verbindung mit der klinischen Beobachtung und der Durchführung sämtlicher Hilfsuntersuchungen zu erfolgen. Es scheint aber, daß unsere Methode, was ihre Spezifität und Zuverlässigkeit betrifft, sämtlichen bisher gangbaren Methoden der prognostischen Beurteilung der Tuberkulose im Kindesalter überlegen ist. Es bezieht sich das namentlich auf das Blutbild und die Senkungsreaktion.

4. Eine besondere Aufmerksamkeit ist bei der Beurteilung der mit Hilfe unserer Methode erhaltenen Resultate der Möglichkeit der Entwicklung einer Anergie zuzuwenden. Die Entwicklung der Anergie kann mit Hilfe unserer Methodik nur dynamisch zum Ausdruck kommen. Eine Einzelbestimmung der Allergielage kann bei beginnender Anergie eine Pleoergie vortäuschen.

5. Besonders interessant gestaltete sich mit Hilfe unserer Methodik die Analyse der Anergieentwicklung bei *Masern*.

Der *Masernanergie* geht eine *Masernpleoästhesie* voraus und diese, soweit sie nicht bald überwunden wird, scheint die wichtigste Rolle in dem Mechanismus der Verschlechterung tuberkulöser Prozesse durch Masern zu spielen.

6. Die Anwendung unserer Methodik bei Erwachsenen hat gänzlich verschiedene Resultate ergeben. Dies hat ein besonderes Studium dieser Verhältnisse notwendig gemacht, über das später berichtet wird.

7. In der Literatur ließ sich für unsere Methode nur eine einzige Analogie auffindbar machen in Gestalt des wenig beachteten, im Jahre 1909 veröffentlichten Verfahrens von *Ellerman* und *Erlandsen* [1].

Ellermann und *Erlandsen* benutzten ebenfalls verschieden konzentrierte Alttuberkulinlösungen zur Anstellung der cutanen *(Pirquet)* Tuberkulinreaktion und erstrebten auf diesem Wege die Ermittlung der kleinsten Tuberkulinkonzentration, die eben noch imstande wären, einen positiven Pirquet hervorzurufen. Sie fanden, daß ein auf diese Weise ermittelter hoher Tuberkulinfilter nicht nur eine hohe Tuberkulinempfindlichkeit, sondern auch die Aktivität der Tuberkulose anzeige (Erwachsene). In der letzten Zeit sind diese Untersuchungen von *Holm* und *Sigurdson* wiederholt und bestätigt worden [2]. Ohne Kenntnis dieser Arbeiten sind wir bei unseren Untersuchungen von den theoretischen Überlegungen, die in der I. Mitteilung dargelegt sind, ausgegangen.

[1] *Ellerman* u. *Erlandsen:* Ugeskr. Laeg. (dän.) **1909**, Nr 12.
[2] *Holm* u. *Sigurdson:* Acta tub. scand. (Stockh.) **6**, H. 3 (1932).

Lemberg (Polen), Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Lemberg. — Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer.*)

Tuberkulosestudien.

IV. Ein Versuch der messenden Bestimmung der aktuellen Allergielage sowie der Allergiebahn durch Ermittlung der Werte für die Reaktionsfähigkeit (R) und die Empfindlichkeit (S) in tuberkulinallergischem Organismus des Kindes.

Von

Prof. **Fr. v. Gröer**, Dr. **A. v. Chwalibogowski** und Prof. **Hugo Steinhaus.**

Mit 8 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. August 1934.*)

In den vorangehenden Mitteilungen haben wir es versucht, eine klinische Methode gangbar zu machen, welche gestatten würde, in jedem Falle einer tuberkulösen Infektion des Kindes zu einem objektiv ausdrückbaren Aufschluß über seine *aktuelle Allergielage* zu gelangen.

Auf Grund der in der I. Mitteilung (diese Zeitschrift **56**, 379) dargelegten theoretischen Überlegungen definierten wir die *aktuelle individuelle Allergielage* als eine Größe, welche durch *zwei*, für das untersuchte *Individuum zur Zeit* der Untersuchung charakteristische Parameter bestimmt wird.

Diese Parameter bezeichneten wir als S und R. Unter S verstehen wir den Grad der *Empfindlichkeit* („Susceptibilitas") des gegebenen allergischen Organismus der reizenden bzw. schädigenden Wirkung des Tuberkelbacillus und seiner Derivate gegenüber, unter R dagegen (*Reaktionsfähigkeit:* „Reactivitas") den Grad des Vermögens desselben Organismus die ihm infolge seiner Empfindlichkeit zugefügte Schädigung mit Reaktionserscheinungen zu beantworten.

Je nach dem Verhältnis dieser zwei Parameter zu einander, lassen sich tuberkulinallergische Kinder, was ihre *aktuelle Allergielage* betrifft, in *drei* Kategorien einteilen [II. Mitteilung (diese Zeitschrift **56**, 390)]. Kinder, bei welchen wir eine Gleichgewichtslage der beiden Faktorengruppen S und R vermuten konnten, bezeichneten wir als *homodynam allergisch*. Kinder dagegen, bei welchen eine der beiden Faktorengruppen überwiegt, faßten wir als *heterodynam-allergisch* zusammen, unterschieden aber hierbei zwischen den *heterodynam-pleoästhetischen* Kindern, bei welchen die Faktorengruppe S überwiegt und den *heterodynam-pleoergischen* Kindern, mit der vorherrschenden Faktorengruppe R.

Zu dieser Auffassung und Differenzierung der individuellen Allergielage, sowie zu den Vorstellungen über das momentan vorherrschende Verhältnis von S und R gelangten wir auf Grund des Studiums der differenten Beziehungen, welche bei verschiedenen Individuen zwischen

den verschiedenen Konzentrationen des Alttuberkulins und den Ausmaßen (Durchmesser) der durch ihre intracutane Applikation hervorgerufenen entzündlichen Reaktionserscheinungen vorherrschen.

Wenn wir bisher — mit Hilfe der in der II. und III. Mitteilung (diese Zeitschrift **56**, 390; **56**, 631) beschriebenen *Differenzmethode* — nur eine grobe Abschätzung der individuellen aktuellen Allergielage vornehmen konnten, galt es nun, mit Hilfe unseres experimentell gewonnenen Materials eine Methode zu finden, welche gestatten würde zu zahlenmäßiger Bestimmung der beiden Parameter R und S zu gelangen. Dieses Problem ist von uns unter leitender Mitarbeit des dritten von uns *(Steinhaus)* gelöst worden.

Wie gesagt, setzte sich das Material der variablen Größen, das uns zur Lösung unseres Problems zur Verfügung stand, aus folgenden Variablen zusammen: Individuen, Zeitmomente, Tuberkulinkonzentrationen und Reaktionsdurchmesser.

Eine bei dem gegebenen, durch seinen Namen oder eine Nummer bezeichneten Individuum I zur Zeit t vorherrschende gewisse Allergielage A ist offenbar als eine Funktion F der Zeit t aufzufassen und als $A = F(I, t)$ zu definieren.

Sind I und t festgelegt, handelt es sich also um ein bestimmtes Individuum zur Zeit der Untersuchung — dann kann die Allergielage — *und das ist von uns experimentell gefunden worden* — durch eine Relation zwischen x und y, d. h. zwischen dem *negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration* (x) und dem *Durchmesser der* mit dieser Konzentration erzielten *Reaktion* (y) ausgedrückt werden. Auf der Ebene x y gestaltet sich diese Relation, wie vorauszusehen war, als eine *Kurve*. Eine solche durch den *Namen* (oder Nummer) des untersuchten Individuum und das Datum der Untersuchung gekennzeichnete Kurve stellt die Kurve der *individuellen aktuellen Allergielage* dar. Solche Kurven analysierten wir in der II. Mitteilung (diese Zeitschrift **56**, 392).

Nachdem wir nun weiterhin viele solche Kurven der individuellen aktuellen Allergie bei vielen verschiedenen Individuen durch experimentelle Bestimmung *mehrerer Punkte* (mehr als zwei) gewonnen hatten, konnten wir die äußerst wichtige Tatsache feststellen, daß — unter gewissen Versuchsbedingungen [1] — *nicht alle a priori möglichen Kurven hierbei zur Beobachtung gelangen, sondern nur solche, welche durch folgende Gleichung ausdrückbar sind:*

$$y^{\alpha} x = \beta, \tag{1}$$

wo y den Reaktionsdurchmesser, x den negativen Logarithmus der Tuberkulinkonzentration, α und β hingegen die zwei für die Kurve charakteristischen Parameter bedeuten.

Die Abb. 1 zeigt uns beispielsweise eine Schar solcher individueller Kurven der aktuellen Allergielage.

[1] Nämlich unter Vermeidung zu starker und zu schwacher Reaktionen.

Diese sehr bemerkenswerte Tatsache ist als ein wichtiges *biologisches Gesetz* aufzufassen. Es kommt am einfachsten dadurch zum Ausdruck, daß in einer Ebene x y, die mit *logarithmisch* eingeteilten Achsen versehen ist, diese Kurven, und zwar *nur diese Kurven*, als *gerade Linien* erscheinen. Dies zeigt die Abb. 2, auf welcher dieselbe Kurvenschar, die auf der Abb. 1 abgebildet ist, auf logarithmischem Papier (Schleicher & Schüll Nr. $375^1/_2$) eingezeichnet ist.

Wir können somit feststellen, daß die Kurven der individuellen, aktuellen Allergielage als verallgemeinerte Hyperbeln von der Gleichung

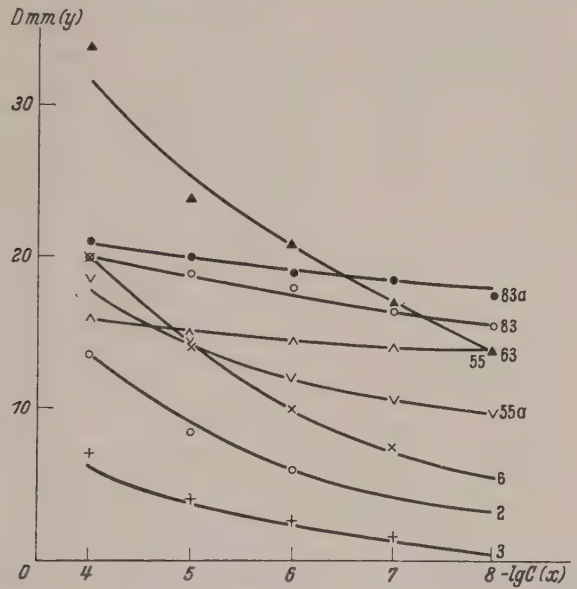


Abb. 1. Einige Kurven der individuellen aktuellen Allergielage in der xy-Ebene.

$x^p y^q = r$ aufzufassen[1] sind. Das Vorkommen der die *homodyname Allergielage* anzeigenden *gewöhnlichen gleichseitigen Hyperbeln* (p=q) unter diesen Kurven bildet nur einen besonders interessanten Einzelfall dieses allgemeinen Gesetzes.

Die Folge dieser Feststellung ist die, daß die individuelle, aktuelle Allergielage eines jeden tuberkulinallergischen Kindes, die durch eine hyperbolische Kurve bzw. nach ihrer logarithmischer Umformung, durch eine Gerade darstellbar ist, mit Hilfe von *zwei Parametern* charakterisiert werden kann. Die Bestimmung dieser zwei Parameter ist nur eine rechnerische oder graphische Aufgabe.

Da wir nun von Anfang an angenommen haben, daß der allergische Zustand ebenfalls durch zwei Faktorengruppen S und R bestimmt wird,

[1] Nichts anderes als eine Schreibweise der Gleichung (1).

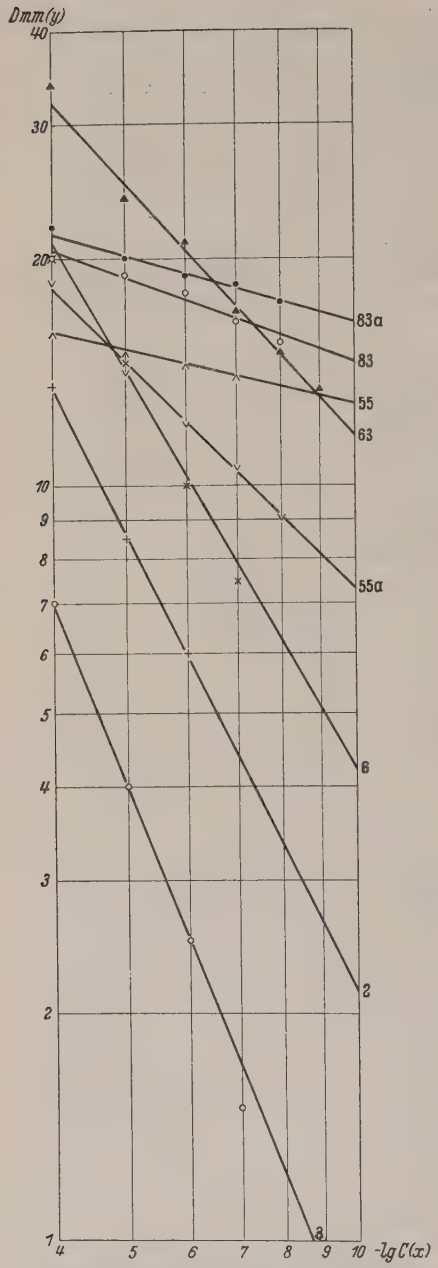


Abb. 2. Die auf der Abb. 1 dargestellten Kurven der individuellen aktuellen Allergielage in der xy-Ebene auf logarithmischem Papier (Schleicher u. Schüll, 375½) gezeichnet. (Verkleinerung ⅓.)

so können offenbar die beiden, unsere individuellen Geraden der aktuellen Allergielage charakterisierenden Grössen einfach als die gesuchten Parameter der Allergie S und R gewählt werden.

Die praktische Richtigkeit dieser logischen Schlußfolgerung können wir gleich an der Hand der Abb. 1 oder 2 sehr eindrucksvoll demonstrieren.

Ein Blick in die Abb. 2 lehrt uns, daß die dort dargestellten Geraden, von welchen jede eine aktuelle individuelle Allergielage zur Darstellung bringt, sich durch zwei Merkmale von einander unterscheiden: erstens durch ihre Entfernung vom Beginn des Ordinatensystems, zweitens durch ihre Neigung zur Abszisse. Wir sehen Gerade, die hoch im Ordinatensystem placiert sind, andere wiederum, die niedrig zu liegen kommen. Anderseits laufen manche von ihnen fast parallel zur Abszisse, andere dagegen richten sich derart auf, daß sie einer vertikalen Stellung zur Abszisse zustreben.

Die die *Pleoästhesie* anzeigenden Geraden besitzen nun eine Tendenz, sich *horizontal* zur Abszisse zu stellen. Mit dem Wachsen der Pleoästhesie, d. h. mit dem wachsenden Überwiegen des Faktors S, kommt diese Tendenz immer deutlicher zum Ausdruck, wobei jedoch auch die Entfernung der Geraden im Ordinatensystem von Einfluß ist. Dies hängt damit zusammen, daß die Differenzen zwischen den Durchmessern der Reaktionen mit der absoluten Verringerung der Reaktionsgröße immer kleiner ausfallen müssen. Umgekehrt verhalten sich die die *Pleoergie* anzeigenden Geraden. Hier sind die Differenzen zwischen den einzelnen Durchmessern

viel größer und dies hat zur Folge, daß diese Geraden die Tendenz besitzen, sich aufzurichten. Der Grad dieser Aufrichtung ist abermals von der Entfernung der Geraden im Ordinatensystem abhängig. In der Nähe des O-Punktes der Ordinate brauchen die Kurven viel geringere Grade der Aufrichtung, um eine Pleoergie anzuzeigen. Zwischen der pleoästhetischen Tendenz zur horizontalen Neigung und der pleoergischen Tendenz zur vertikalen Aufrichtung liegen die die gewöhnlichen Hyperbeln anzeigenden Geraden der Homodynamie.

Zwei Kurven bzw. Geradenpaare sind auf den Abb. 1 bzw. 2 besonders bemerkenswert: Die Kurven bzw. Geraden 83 und 83 a, sowie 55 und 55 a. Die Linien 83 und 83 a stammen vom Fall 83 (vgl. den Protokollauszug der III. Mitteilung), einem Kind mit manifester, progredienter Tuberkulose. Die Linie 83 a wurde an diesem Kind einige Zeit nach der Linie 83 gewonnen. Während dieses Zeitintervalls verschlechterte sich sowohl das klinische Befinden des Kindes, als seine Allergielage. Die Folge davon ist, daß die Linie 83 a eine noch mehr ausgesprochene Annäherung an die horizontale Richtung aufweist als die Linie 83. Umgekehrt das Linienpaar 55 und 55 a. Hier hatten wir es mit einem Kind zu tun (Fall 55), welches eine Besserungstendenz aufwies. Wir sehen, daß während die Linie 55 eine stark an die Horizontale sich annähernde Lage einnimmt, die Linie 55 a, die einige Zeit später an demselben Individuum gewonnen wurde, bereits eine deutliche Tendenz zur Aufrichtung besitzt.

Die methodische Lösung der Aufgabe, die beiden Parameter unserer Linien der individuellen aktuellen Allergielage zu bestimmen, beruht auf folgender Überlegung.

Jede Kurve der individuellen, aktuellen Allergielage kann, wie bereits erwähnt, durch die Gleichung:

$$y^{\alpha} x = \beta \qquad (1)$$

ausgedrückt werden. Hier ist x der negative Dezimallogarithmus der Tuberkulinkonzentration, y der Reaktionsdurchmesser in Zentimeter.

Wenn wir als $\Re$ den Durchmesser derjenigen intracutanen Tuberkulinreaktion definieren, welche durch eine Tuberkulinkonzentration 10^{-1} hervorgerufen wird, dann ist $\Re$ gleich demjenigen y, welches $x = 1$ entspricht. Wir haben dann:

$$\Re^{\alpha} \cdot 1 = \beta, \; \Re = \sqrt[\alpha]{\beta}, \; \lg \Re = \frac{\lg \beta}{\alpha}.$$

Wenn wir weiter als Ξ den negativen Dezimallogarithmus derjenigen Tuberkulinkonzentration definieren, welche eine Reaktion vom Durchmesser = 1 cm hervorruft, dann ist Ξ gleich demjenigen x, welches $y = 1$ entspricht. Wir haben dann:

$$1^{\alpha} \cdot \mathfrak{S} = \beta, \; \mathfrak{S} = \beta, \; \lg \mathfrak{S} = \lg \beta.$$

Jetzt wollen wir die Reaktionsfähigkeit und die Empfindlichkeit als R und S bezeichnen und folgendermaßen definieren:

$$R = \lg \Re = \frac{\lg \beta}{\alpha},$$

$$S = \lg \mathfrak{S} = \lg \beta \,[1].$$

[1] Das Verhältnis $S/R = \alpha$ ist eine *reine Zahl*. Ändern wir nämlich in der Gleichung (1) die Einheiten, indem wir statt x — lx und statt y — my schreiben,

R und S können dann graphisch oder rechnerisch ermittelt werden.

Zwecks graphischer Ermittlung von R und S markieren wir mindestens zwei Beobachtungen $x_1\ y_1$ und $x_2\ y_2$ auf dem logarithmischen Papier Schleicher & Schüll $375^1/_2$ und legen durch diese 2 Punkte eine Gerade. Auf diesem Papier ist die Achse der Abszissen mit der Zahl $y = 1$, die Ordinatenachse dagegen mit der Zahl $x = 1$ kotiert. Daher können wir, entsprechend unserer Definition, $\Re$ und $\Im$ direkt an den Achsenskalen, dort wo die Gerade der Allergielage die vertikale bzw. die horizontale Achse schneidet, ablesen. Da diese Skalen logarithmisch mit dem Modul 250 mm eingeteilt sind, so sind die in Millimeter gemessenen Entfernungen dieser Schneidepunkte vom Anfang des Achsensystems (1) gleich 250 lg $\Re$ und 250 lg $\Im$ oder 250 R und 250 S. Indem wir diese Entfernungen, sogar ohne sie abzulesen, direkt mit dem Zirkel als Abszisse und Ordinate auf gewöhnliches Millimeterpapier übertragen, erhalten wir *einen Punkt* t mit Ordinaten R und S in ($^1/_4$ m Einheiten). Es genügt also, um R und S graphisch zu bestimmen, Millimeterskalen an die Achsen des Papiers $375^1/_2$ anzukleben.

Für die rechnerische Bestimmung von R und S gelten Formeln:

$$R = \frac{\lg x_1 \cdot \lg y_2 - \lg x_2 \cdot \lg y_1}{\lg x_1 - \lg x_2},$$

$$S = \frac{\lg y_1 \cdot \lg x_2 - \lg y_2 \cdot \lg x_1}{\lg y_1 - \lg y_2}$$

Auf diese Weise ist es möglich, die *individuelle aktuelle Allergielage*, welche in der individuellen x y-Ebene durch eine Kurve bzw. eine Gerade ausgedrückt wird, *in der Ebene* RS *als einen Punkt darzustellen*. Die Ebene RS ist aber weiter nichts anderes, als das von uns in der ersten Mitteilung topologisch benutzte Ordinatensystem der Allergie. Dieser, die aktuelle Allergielage des Probanden zur Zeit der Untersuchung ausdrückende Punkt mit R als Abszisse und S als Ordinate muß natürlich mit dem Namen (oder der Nummer) des Probanden und dem Datum der Untersuchung (I und t) bezeichnet werden.

Die Ordinaten dieses Punktes sind aber Funktionen der Zeit t. Wenn wir die Bestimmung dieses Punktes nach einiger Zeit wiederholen, d. h. wenn wir t verändern, so wird dieser Punkt in der Ebene RS wandern und eine Kurve beschreiben: das ist die *individuelle Allergiebahn*. Wird diese individuelle Allergiebahn, die mit dem Namen des Probanden zu bezeichnen ist, von Datum zu Datum verfolgt, so drückt sie die *individuelle Geschichte der Allergie* des Probanden aus.

Mit Hilfe der soeben geschilderten Methodik haben wir nun bei jedem der 100 Fälle, die wir in der III. Mitteilung besprochen haben, R und S ausgerechnet. Die Zahlen für R und S derjenigen Fälle, welche im Proto-

---

so geht die Gleichung (1) in Gleichung (2) über: $(m\,y)^\alpha\ 1\ x = \beta$ (2). Um der Gleichung (2) die Gestalt der Gleichung (1) zu geben, dividieren wir beide Seiten durch lm. Wir bekommen dann: $y^\alpha\ x = \frac{\beta}{1\ m^\alpha} = \beta_1$, d. h. β hat eine Änderung erfahren, α aber nicht (q. e. d.).

kollauszug angeführt sind, sind der vorletzten Rubrik zu entnehmen (s. III. Mitteilung, diese Zeitschrift 56, 650). Mit diesen Zahlen haben wir einerseits das klinische Verhalten unserer Fälle, anderseits die Ergebnisse der Differenzmethode, verglichen. Es hat sich zuerst gezeigt, daß die prinzipielle Klassifizierung der Allergielage nach der Differenzmethode und nach der RS - Bestimmungsmethode identische Resultate liefert, und zwar deshalb, weil in Fällen der idealen Homodynamie, in welchen die beiden Produkte P_1 und P_2 gleich sind, auch die beiden Parameter R und S numerisch identisch ausfallen. Dem Anstieg des Produktes P_1 im Vergleich zum Produkt P_2 entspricht ein Anstieg von R und umgekehrt dem Anstieg von Produkt P_2 im Vergleich zum Produkt P_1 entspricht ein Anstieg von S. Insofern geben die beiden Methoden vollkommen kongruente Ergebnisse.

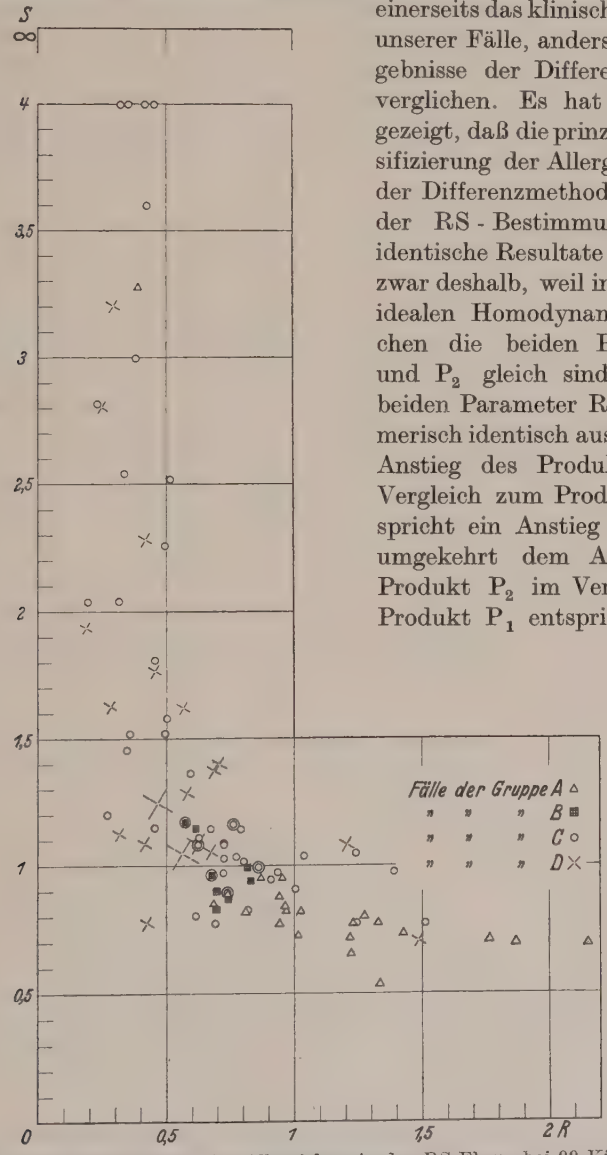


Abb. 3. Erstbestimmungen der Allergielage in der RS-Ebene bei 99 Kindern des Gesamtmaterials.

Die Methode der Bestimmung von R und S gibt jedoch viel feinere Detailmöglichkeiten zur Analyse eines jeden Falles der tuberkulösen Infektion, als die nur zur gröberen Orientierung und prinzipiellen Klassifikation geeignete Differenzmethode. Besonders wenn es sich darum handelt, die individuelle Allergiebahn zu studieren und auf diesem Wege zur pathogenetischen und hygiogenetischen Prognostik zu gelangen. Dies zeigt am deutlichsten die mit Hilfe der RS-Bestimmungsmethode durchgeführte Analyse unseres Demonstrationsmaterials (100 Fälle und über 250 Bestimmungen).

Diese Analyse läßt sich am anschaulichsten an der Hand der graphischen Darstellungen durchführen.

1. Die Bedeutung einer ein-(erst)maligen Bestimmung von R und S für die klinische Differenzierung der tuberkulinpositiven Fälle zeigt die Abb. 3. Hier haben wir sämtliche *Erstbestimmungen* der aktuellen Allergielage bei unseren 99 Fällen (der Fall 100 ist hier als anergisch ausgeschieden worden) als 99 Punkte in die RS-Ebene eingetragen, wobei wir für jede unserer vier klinischen Gruppen (A, B, C und D, vgl. die III. Mitteilung, diese Zeitschrift **56**, 635) ein besonderes Zeichen benutzten, um die betreffenden Gruppen auf den ersten Blick zu erkennen.

Folgendes kann aus der Abb. 3 ersehen werden:

Die 99 Punkte dieser Abbildung, von welchen jeder die aktuelle Allergielage *eines* unserer Fälle zur Darstellung bringt, gruppieren sich in der RS-Ebene in sehr guter Übereinstimmung mit der klinischen Klassifikation und auch entsprechend unserem topologischen Schema der Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie (vgl. die I. Mitteilung, diese Zeitschrift **56**, 385).

Die Fälle der Gruppe A (stabilisierte, symptomfreie tuberkulöse Infektion) verteilen sich hauptsächlich entlang der R-Abszisse, weil sie durch ein Überwiegen des Faktors R ausgezeichnet sind. Sie bilden das *pleoergische Gebiet* der RS-Ebene.

Die Fälle der Gruppe B (labile Tuberkulose ohne deutliche Manifestationen) verteilen sich in der unmittelbaren Nachbarschaft der Linie, welche den geraden Winkel der beiden Achsen des Systems halbiert. Diese Linie ist der Ort derjenigen Punkte, welche durch gleiche Ordinaten bestimmt werden und stellt die ideale Linie der *Homodynamie* dar (R = S). Die Hauptmasse der experimentell gefundenen und klinisch der Gruppe B angehörenden Punkte liegt jedoch nach links von der idealen Linie der Homodynamie verschoben, so daß wir praktisch nicht von einer Linie, sondern von einer *homodynamen Zone* sprechen müssen.

Die Fälle der Gruppen C und D (manifeste Tuberkulose) liegen fast ausnahmslos auf der *pleoästhetischen* Seite der RS-Ebene und verteilen sich entlang der Ordinate S, weil bei ihnen die Faktorengruppe S überwiegt.

Bei der allgemeinen Betrachtung der Abb. 3 fällt es bereits auf, daß die individuellen Punkte der aktuellen Allergielage nicht regellos über

die RS-Ebene zerstreut auftreten, sondern sich in einem zweischenkligen Feld dieser Ebene gruppieren. Die beiden Schenkel dieses Feldes laufen entlang den beiden Achsen der RS-Ebene und sind miteinander durch eine breite knieartige Biegung verbunden. Dieses Knie liegt in der Gegend der homodynamen Zone. Auf die Bedeutung dieser interessanten Erscheinung werden wir weiter unten noch ausführlich zurückkommen.

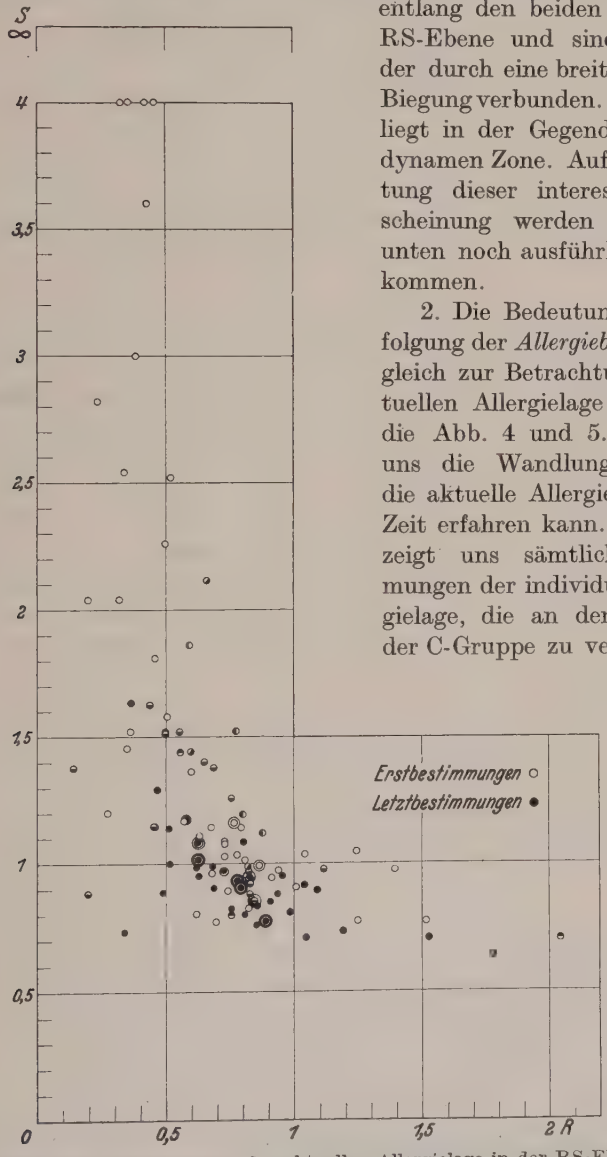


Abb. 4. Sämtliche Bestimmungen der aktuellen Allergielage in der RS-Ebene bei den 49 Kindern der Gruppe C.

2. Die Bedeutung der Verfolgung der *Allergiebahn* im Vergleich zur Betrachtung der aktuellen Allergielage zeigen uns die Abb. 4 und 5. Sie zeigen uns die Wandlungen, welche die aktuelle Allergielage in der Zeit erfahren kann. Die Abb. 4 zeigt uns sämtliche Bestimmungen der individuellen Allergielage, die an den 49 Fällen der C-Gruppe zu verschiedenen Zeiten ausgeführt worden sind. Hierbei ist die *Reihenfolge* dieser Bestimmungen durch die Anwendung besonderer Punktbezeichnungen

kenntlich gemacht worden. Die Erstbestimmungen der Allergielage sind hier als leere Kreise, die Letztbestimmungen dagegen als schwarze Kreise eingezeichnet. Man sieht, daß die Hauptmasse der leeren Kreise in pleoästhetischem Gebiet anzutreffen ist, wogegen sich die schwarzen Kreise in der homodynamen Zone und im pleoergischen Gebiet anhäufen. Es bedeutet das, daß die individuellen Punkte der aktuellen Allergielage der Fälle der Gruppe C mit der Zeit ihre Lage *verändern* und eine Wanderungstendenz in der Richtung zur homodynamen Zone und schließlich zur Pleorgie aufweisen. Auf dieser Wanderung, welche ihrer klinischen Besserungstendenz entspricht, bewegen sie sich nicht etwa auf regellosen Wegen, sondern folgen auch hier der L-artigen Figur, welche durch die ursprüngliche Gruppierung sämtlicher Fälle (Abb. 3) angedeutet wurde.

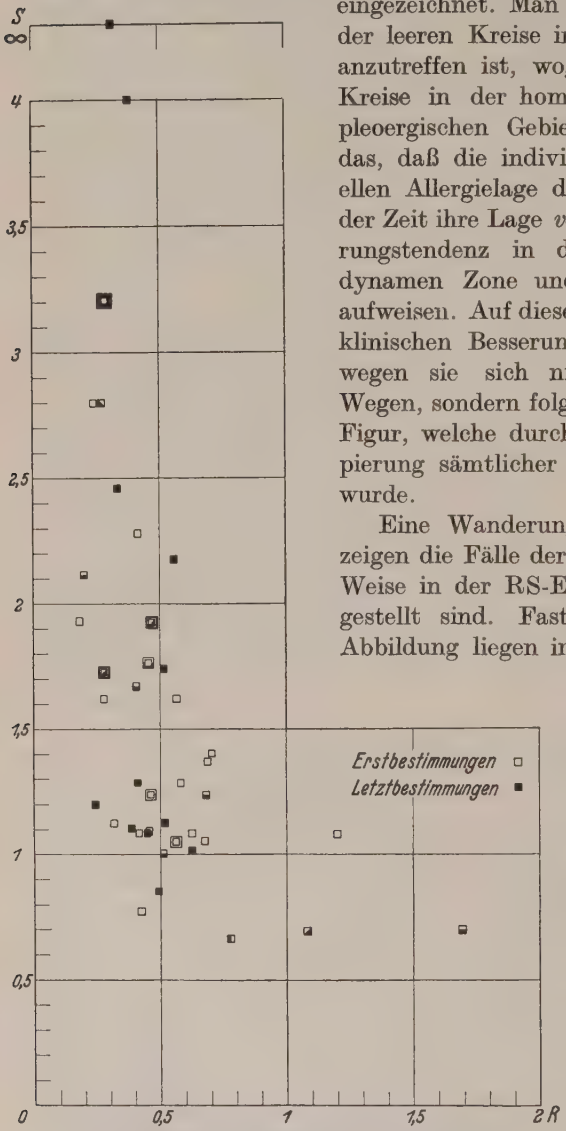


Abb. 5. Sämtliche Bestimmungen der aktuellen Allergielage in der RS-Ebene bei den Kindern der Gruppe D.

Eine Wanderung im umgekehrten Sinne zeigen die Fälle der Gruppe D, die auf gleiche Weise in der RS-Ebene auf der Abb. 5 dargestellt sind. Fast sämtliche Punkte dieser Abbildung liegen in pleoästhetischem Gebiet, während aber die Erstbestimmungen der Allergielage (leere Quadrate) tiefer angetroffen werden, schnellen die Letztbestimmungen (schwarze Quadrate) in demselben Gebiete hoch und höchst hinauf, nach links oben. Die anfängliche Pleoästhesie dieser Fälle wird mit der Zeit vertieft, ihr klinisches Befinden erfährt eine Verschlimmerung. Auch diese Punkte wandern auf bestimmten Bahnen innerhalb des bereits erwähnten L-artigen Feldes.

3. Weitere, noch interessante Ausblicke ergeben sich jedoch aus der Abb. 6. Hier haben wir sämtliche Einzelbestimmungen der Allergielage,

die wir an unseren Fällen gewinnen konnten, unbekümmert um ihre Zugehörigkeit zu den klinischen Gruppen und um die zeitliche Reihenfolge ihrer Gewinnung in die RS-Ebene eingezeichnet. Diese Abbildung umfaßt also über 250 Punkte und stellt das nunmehr *experimentell gewonnene Bild der Tuberkulose des Kindesalters im Ordinatensystem der Allergie* dar, welches jetzt das rein spekulativ gezeichnete, topologische Schema der I. Mitteilung ersetzen muß.

Das hervorstechendste Merkmal dieser Figur bildet die von uns bereits erwähnte Erscheinung, daß sich die einzelnen Punkte der individuellen Allergielage nicht zerstreut über das ganze Feld der RS-Ebene verteilen, sondern in einer bestimmten, geschlossenen, L-förmigen Gruppierung auftreten.

Diese höchst eigentümliche Tatsache läßt zunächst den Verdacht aufkommen, daß unsere Punkte in Wirklichkeit eine *Kurve* bilden und daß ihre Streuung nur durch Fehler der Methodik bedingt ist.

Was würde eine solche Möglichkeit bedeuten? Sollten tatsächlich sämtliche Punkte der Allergielage verschiedener Individuen in verschiedenen Stadien der tuberkulösen Infektion auf *einer Kurve* in der RS-Ebene zu liegen kommen, so würde das unsere Lehre von der *zweiparametrigen* Natur der individuellen Allergielage umstoßen. Denn dies könnte nur durch die Annahme einer zwangsläufigen Relation zwischen R und S erklärt werden, was der Abhängigkeit der individuellen Allergielage von nur *einem Parameter* gleichkäme.

Es ist klar, daß zwischen R und S eine gewisse Beziehung bestehen müsse. Es sind das keine *völlig* voneinander unabhängigen Größen. Wir haben bereits in der I. Mitteilung darauf theoretisch hingewiesen.

Einerseits involviert eine höhere Empfindlichkeit (S) eine stärkere Schädigung, eine stärkere Schädigung muß aber eine stärkere reaktive Beantwortung (R) hervorrufen und umgekehrt. Diese einfache Überlegung würde eine direkte Proportionalität zwischen S und R vermuten lassen: je höher S, desto höher R und umgekehrt.

Anderseits lehrt uns die klinische und experimentelle Erfahrung, daß auch eine entgegengesetzte Relation zwischen S und R denkbar ist, wenn auf Grund wachsender Schädigung (ausgedrückt durch S) die Abwehr (ausgedrückt durch R) gelähmt wird und herabsinkt und wenn auf Grund wachsender Reaktivität die zur Entwicklung gelangende Adiaphorie die Empfindlichkeit herunterdrückt. In solchen Fällen würde zwischen S und R die Relation einer *umgekehrten Proportionalität* vorherrschen. Je höher S desto niedriger R und umgekehrt.

Rein spekulativ kommen wir also zu der Überzeugung, daß eine feste Beziehung zwischen S und R nicht denkbar ist. Die Interrelationen

zwischen S und R müssen vielmehr in Wirklichkeit zwischen zwei entgegengesetzten Polen, einerseits der direkten Proportionalität

$$\frac{R}{S} = \text{konst.}$$

und anderseits der umgekehrten Proportionalität

$$R \cdot S = \text{konst.}$$

oszillieren.

Wir haben nun auf unserer Abb. 6 diejenige mittlere Kurve empirisch gezeichnet, welche der allgemeinen Richtung des von unseren Punkten eingenommenen L-förmigen Feldes entspricht und welche der Streuung unserer Punkte am besten angepaßt ist. Diese Kurve läuft von den hohen Zahlen für S bei niedrigen Zahlen für R, zu hohen Zahlen für R bei niedrigen Zahlen für S. Sie nähert sich also entschieden einer Kurve, welche die Relation RS = konst. anzeigen würde.

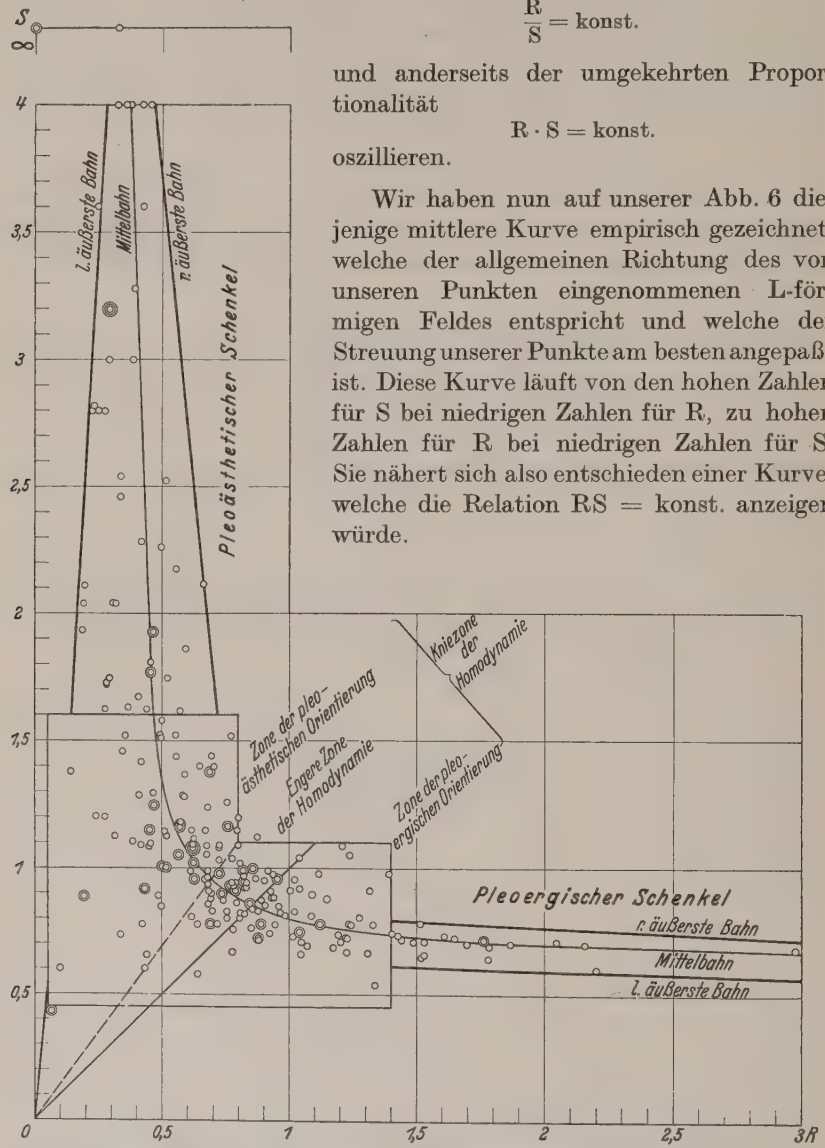


Abb. 6. Tuberkulose des Kindesalters im Ordinatensystem der Allergie auf Grund experimenteller Ergebnisse. Über 250 Einzelbestimmungen der individuellen, aktuellen Allergielage an 100 Kindern, in die RS-Ebene eingezeichnet.

Indessen ist unserer Abbildung zu entnehmen, daß diese Kurve keinesfalls restlos die Gruppierung unserer Punkte erklären kann. Sollte

die Streuung unserer Punkte lediglich durch einen methodischen Versuchsfehler bedingt werden, so würde dieser Fehler in allen Abschnitten unseres Streuungsfeldes ungefähr der gleiche sein müssen. Während aber unsere Punkte den beiden Achsen entlang tatsächlich recht geschlossen auftreten, erfahren sie in der Kniegegend unseres Feldes eine viel bedeutendere Streuung, die kaum zufällig sein kann und uns vermuten läßt, daß in dieser Gegend die Bewegung unserer Punkte eine andere Richtung als bisher einschlägt und als der Relation RS = konst. entspricht. Diese neue Bewegungsrichtung unserer Punkte erfolgt offenbar ungefähr in der Richtung, welche durch die den geraden Winkel des Systems halbierende Diagonale angezeigt wird, und das ist die Richtung, welche der Relation $\frac{R}{S}$ = konst. entspricht. Sie läuft nämlich von niedrigem S bei niedrigem R zu hohem S bei hohem R.

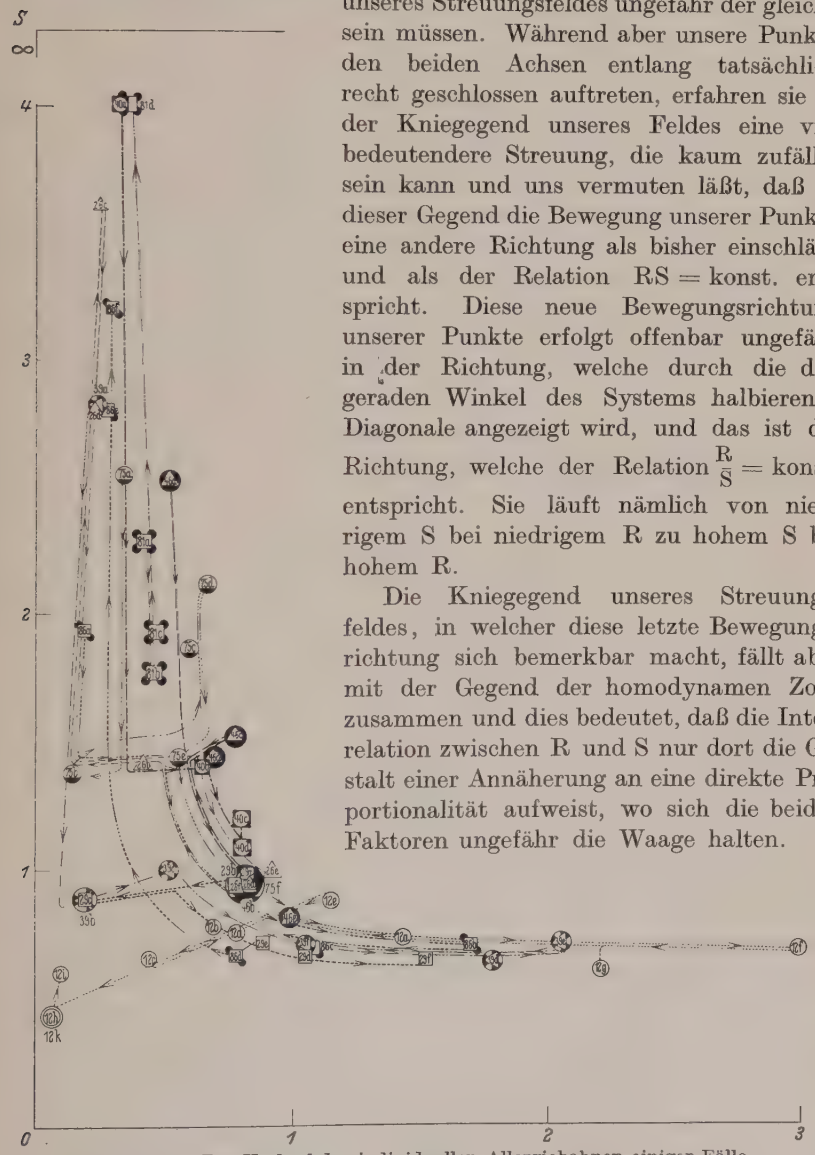


Abb. 6a. Der Verlauf der individuellen Allergiebahnen einiger Fälle.

Die Kniegegend unseres Streuungsfeldes, in welcher diese letzte Bewegungsrichtung sich bemerkbar macht, fällt aber mit der Gegend der homodynamen Zone zusammen und dies bedeutet, daß die Interrelation zwischen R und S nur dort die Gestalt einer Annäherung an eine direkte Proportionalität aufweist, wo sich die beiden Faktoren ungefähr die Waage halten.

Bereits die oberflächliche Analyse der Abb. 6 gestattet also die außerordentlich wichtige und prinzipielle Tatsache festzustellen, daß innerhalb der ausgesprochenen *heterodynamen* Allergielage eine Erhöhung

der Empfindlichkeit (S) mit einer Erniedrigung der Reaktionsfähigkeit (R) einhergeht, und umgekehrt, wogegen innerhalb der homodynamen Zone eine Erhöhung der Empfindlichkeit (S) mit Erhöhung der Reaktionsfähigkeit (R) und umgekehrt vergesellschaftet ist.

Mit anderen Worten: *Für die heterodyname Allergielage* ($S \gtrless R$) *ist die Relation* $R \,.\, S = \text{konst.}$ *charakteristisch, wogegen der homodynamen Allergielage* ($S = R$) *die Relation* $\frac{R}{S} = \text{konst.}$ entspricht.

Dieses Gesetz ist nur ganz allgemein aufzufassen. Die beiden Möglichkeiten der prinzipiellen Richtung der Allergiebahnen sind als extreme Pole aufzufassen. Die wirkliche Bewegung der individuellen Allergiebahnen wird von einer Schar von Faktoren beeinflußt, welche getrennt und unabhängig sowohl auf S, als auf R einwirken können und daher die prinzipiellen Interrelationen zwischen S und R stören müssen. Diese Störung ist jedoch keinesfalls unbeschränkt. Zu einer völligen gegenseitigen Unabhängigkeit von R und S kommt es nie: der Einfluß der soeben besprochenen prinzipiellen Interrelationen zwischen S und R wirkt auf sie hemmend ein. Es gibt daher nur eine relative Unabhängigkeit von S und R voneinander, und zwar innerhalb einer bis zu einem gewissen Grade *elastischen Amplitude*.

Diese Auslegung des gegenseitigen Verhältnisses von R zu S erklärt uns die Gestalt der Gruppierung unserer Punkte. Sie liegen keinesfalls auf einer Kurve, ihre Streuung ist auch innerhalb der beiden Schenkel nicht in nennenswertem Maße durch Versuchsfehler bedingt. Aber sie bilden eine geschlossene Figur, weil die gegenseitige Unabhängigkeit der sie bestimmenden Parameter nicht unbeschränkt ist und durch eine bestimmte Amplitude begrenzt wird.

Innerhalb des pleoästhetischen Schenkels unseres L-förmigen Feldes ist diese Amplitude recht eng. Hier bewegen sich unsere Punkte der individuellen Allergielage wahrscheinlich auf vertikal laufenden Linien, die eine gewisse Verschiebung gegeneinander aufweisen. Noch enger erscheint die Verschiebungsamplitude innerhalb des pleoergischen Schenkels. Die Punkte der individuellen Allergielage bewegen sich hier auf nahezu horizontalen Linien, die eine sehr geringe Verschiebung gegeneinander aufweisen. Dieses breitere *Kurvenbündel* der pleoästhetischen Allergiebahnen und das engere *Kurvenbündel* der pleoergischen Allergiebahnen erfahren erst innerhalb der homodynamen Zone eine breite Auffaserung. Hier ist die Amplitude der relativen gegenseitigen Unabhängigkeit von S und R am bedeutendsten.

Die Amplitudengrenzen können offenbar nicht überschritten werden. Ein mit der Zeit wandernder Punkt der individuellen Allergielage kann diese Barriere nicht passieren: er muß umkehren. Diese Umkehr erfolgt offenbar in der Nähe der homodynamen Zone nach dem Prinzip $\frac{R}{S} = \text{konst.}$ und muß daher eine entgegengesetzte Bewegungsrichtung, entlang

der idealen Achse der Homodynamie einschlagen. Das wäre die Ursache der starken Auffaserung unseres Kurvenbündels im homodynamen Knie.

Es wäre natürlich von größtem prognostischem Interesse, die Ausdehnung der Amplitude der relativen gegenseitigen Unabhängigkeit von S und R zu kennen. Wir haben es daher versucht, die Kurven, welche unser Kurvenfeld begrenzen, auszurechnen und auch den Verlauf der Mittelstraße der Allergiebahnen zu bestimmen. Für eine exakte Bestimmung dieser Grenzenkurven ist jedoch unser Material noch zu klein, und wir haben daher beschlossen, diese Arbeit auf eine spätere Zeit zu verlegen.

Vorläufig haben wir nur durch empirische Linien unser Kurvenfeld zu begrenzen versucht. und diese Grenzen mögen vorläufig die Ausdehnung der gesuchten Amplitude ungefähr bestimmen. Wir werden noch weiter unten auf ihre nähere Präzisierung und ihre prognostische Bedeutung zurückkommen.

Diese Analyse des Gesamtbildes unserer experimentellen Ergebnisse mußte noch an der Hand des Studiums der sich aus den individuellen Krankengeschichten ergebenden individuellen Allergiebahnen verifiziert und ergänzt werden. Hierzu eigneten sich nur solche Fälle, die wir längere Zeit beobachten konnten und bei welchen wir mehrere Bestimmungen der Allergielage auszuführen imstande waren. Es wären das die Fälle 12, 26, 29, 39, 40, 46, 75, 81 und 86.

Die Abb. 6a, die am besten in Verbindung mit der Abb. 6 zu betrachten ist, bringt den Verlauf dieser Bahnen zur Anschauung. Die den einzelnen Fällen angehörenden Punkte der aktuellen Allergielage sind hier durch die Nummer der Fälle markiert, ihre Reihenfolge in der Zeit ist gleichzeitig durch die Buchstaben a, b, c usw. kenntlich gemacht. Sie sind ferner durch Linien verbunden, welche ihren wahrscheinlichsten Weg in der Zeit und seine Richtung wiedergeben.

Wir können dieser Abbildung auf den ersten Blick entnehmen, daß unsere Analyse des Gesamtbildes eine richtige war. Unsere Fälle bewegen sich nämlich innerhalb der beiden heterodynamen Schenkel auf vertikalen bzw. horizontalen Linien, entlang den beiden Achsen des Systems. Das bedeutet, daß die Schwankungen der Allergielage dort fast ausschließlich auf Kosten der Empfindlichkeit (innerhalb des pleoästhetischen Schenkels) bzw. auf Kosten der Reaktionsfähigkeit (innerhalb des pleoergischen Schenkels) erfolgen. Erst im Bereiche des homodynamen Knies ändern unsere Punkte ihre Bewegungsrichtung: zum großen Teil wandern sie hier in der allgemeinen Richtung der Diagonale des Systems, indem hier die beiden Faktoren R und S gleichzeitig und im gleichen Sinne mit der Zeit verändert werden.

Wir müssen es uns versagen, nochmals die einzelnen Fälle an der Hand dieses Diagramms genau zu besprechen. Es ist jedoch dem Leser dringendst zu empfehlen, die Allergiebahnen der einzelnen Fälle an der

Hand der dem Protokollauszug der III. Mitteilung (diese Zeitschrift 56) zu entnehmenden Krankengeschichten zu verfolgen. Denn erst auf diese Weise kann die richtige Vorstellung über die Leistungsfähigkeit der Methode und eine höchst interessante Einsicht in das Wesen des pathologischen Geschehens bei der Tuberkulose des Kindes gewonnen werden.

Während ausgesprochen ungünstige Fälle, z. B. der Fall 81, nach anfänglichem, jedoch *nur vertikalem* Hin- und Herschwanken in pleoästhetischem Schenkel schließlich, ohne auch einen Versuch zu machen, ihre Reaktionsfähigkeit zu verbessern, durch ein Hinaufschnellen ihrer Empfindlichkeit die höchsten Gegenden von S erreichen (im Falle 81 im Anschluß daran Exitus), kommt bei denjenigen Fällen, welche eine Besserungstendenz aufweisen, der erfolgreiche Kampf mit der Infektion dadurch zum Ausdruck (z. B. im Falle 75), daß nach dem anfänglichen Abfall ihrer hohen Empfindlichkeit, welcher sie in die Nachbarschaft der homodynamen Zone bringt, sofort ein Anstieg der Reaktionsfähigkeit einsetzt, welcher trotz des schubweise erfolgenden eventuellen abermaligem S-Anstieges erhalten bleibt und schließlich doch die Oberhand gewinnt.

Durch einen besonders jähen Absturz der hohen Empfindlichkeit sind Fälle exsudativer Pleuritis, unabhängig davon, ob sie schließlich günstig oder ungünstig ausgehen, ausgezeichnet (Fälle 39 und 86).

Die umgekehrte Wanderungsrichtung: vom pleoergischen ins pleoästhetische Gebiet erfolgt auf prinzipiell gleiche Weise. Hier kommt es innerhalb des homodynamen Knies zum Verlust der Reaktionsfähigkeit und dann erst zum rapiden Anstieg der Empfindlichkeit. Wir sehen das besonders deutlich an Fällen, bei welchen eine solche ungünstige Exkursion durch einen ergotropen Eingriff hervorgerufen wurde (Fall 26). Man sieht daraus, daß die Schwankungen von S und R eine entscheidende Rolle sowohl in der Pathogenese als auch in der Hygiogenese der tuberkulösen Erkrankung zu spielen berufen sind. Sie erfolgen in Schüben, jedoch in entscheidenden Momenten *nicht simultan*. Die Entwicklung einer tuberkulösen Erkrankung aus einer ursprünglich-pleoergischen bzw. homodynamen Allergielage erfolgt zuerst durch einen Abfall der Reaktivität und dann durch einen Schubweise erfolgenden Anstieg der Empfindlichkeit und umgekehrt: die Heilung eines tuberkulösen Prozesses geht zuerst auf dem Wege des Abfalles der übermäßigen Empfindlichkeit und dann erst eines Anstieges der Reaktionsfähigkeit. Diese entscheidenden Schwankungen der Reaktivität erfolgen im homodynamen Knie.

Aber auch auf einem anderen Wege können wir auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse zu ähnlichen Feststellungen gelangen, wenn wir das Verhalten von R und S bei unseren vier klinischen Gruppen statistisch betrachten.

Wir haben bei den vier klinischen Gruppen der III. Mitteilung (A, B, C und D) die arithmetischen Mittel aus R und S *am Anfang* und *am Ende*

der klinischen Beobachtung ausgerechnet (R_1 und S_1 am Anfang der klinischen Beobachtung, R_2 und S_2 am Ende derselben) und die Resultate miteinander verglichen.

Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 1. Mittlere Werte für R und S am Anfang (R_1 und S_1) und am Ende (R_2 und S_2) der klinischen Beobachtung bei den vier klinischen Gruppen unseres Materials, übersichtlichkeitshalber auf eine Dezimale abgerundet.

Gruppe	Charakteristische Allergielage	R_1	R_2	S_1	S_2	S_1/R_1	S_2/R_2
A. Stabilisierte, symptomfreie tuberkulöse Infektion	Pleoergisch	1,2	1,1	0,8	0,8	0,7	0,7
B. Labile Tuberkulose ohne deutliche Erscheinungen	Homodynam	0,7	0,8	1,0	0,9	1,4	1,1
C. Manifeste Tuberkulose mit günstiger Prognose	Pleoästhetisch	0,7	0,8	1,6	0,9	2,4	1,1
D. Manifeste Tuberkulose mit ungünstiger Prognose	Pleoästhetisch	0,5	0,4	1,5	$< 1,9$	3,2	$< 4,6$

Die Abb. 7 bringt die Ergebnisse dieser Tabelle graphisch zur Darstellung. Hier haben wir die Werte für R und S übereinander und die Resultate beider Bestimmungen (am Anfang und am Ende der klinischen Beobachtung) nebeneinander gezeichnet. Die Differenzen zwischen R und S sind im Falle $R > S$ schraffiert, im Falle $S > R$ dicht schraffiert gezeichnet.

Die Gruppe A ist nun dadurch ausgezeichnet, daß hier R überwiegt, weshalb das Verhältnis S/R hier kleiner als eins ausfällt. Im Laufe der klinischen Beobachtungszeit ändert sich dieser Sachverhalt innerhalb dieser Gruppe nicht in nennenswerter Weise, namentlich sind die Werte für S am Anfang und am Ende der klinischen Beobachtung identisch. Das entspricht der großen Stabilität der Gruppe A.

Bei der Gruppe B kommt im Durchschnitt doch ein gewisses Überwiegen von S zum Vorschein. Der Wert für R zeigt im Laufe der Beobachtungszeit eine Tendenz zum Anstieg, der Wert für S hingegen zum Abfall. Daher beträgt das Verhältnis S/R am Anfang 1,4, am Ende der klinischen Beobachtung nähert es sich der theoretisch für die homodyname Allergielage geforderten Einheit (1,1).

Bei der Gruppe C sehen wir bereits ein gewaltiges Überwiegen des S-Faktors. Interessanterweise bleiben hier die Werte für R auf demselben Niveau wie bei den homodynamen Fällen. Diese Kinder erkranken also — im Durchschnitt — nicht an einem Abfall der Reaktivität, *sondern*

an einem Anstieg der Empfindlichkeit. Auch während ihrer Genesung spielt der Absturz der übermäßigen Empfindlichkeit neben nur einer Andeutung des R-Anstieges die hygiogenetische Hauptrolle. Das Verhältnis S/R, welches am Anfang durch übermäßig großes S bis 2,4 ansteigt, sinkt am Ende der klinischen Beobachtung auf einen Durchschnittswert, welcher den homodynamen Fällen eigen ist (1,1).

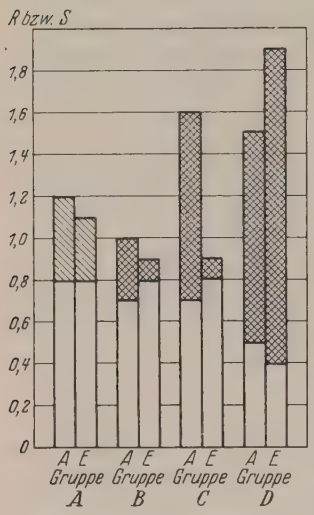


Abb. 7. Die mittleren Durchschnittswerte für R und S bei den einzelnen klinischen Gruppen am Anfang (A) und am Ende (E) der Beobachtung.

Anders verhalten sich die Fälle der D-Gruppe. Auch diese Fälle sind pleoästhetisch, ihre Pleoästhesie ist aber einer anderen Art. Während anfänglich der S-Faktor hier nicht größer erscheint als der Durchschnittswert für S der C-Gruppe, ist hier die Differenz zwischen S und R jedoch eine viel bedeutendere und das Verhältnis S/R erreicht bereits den sehr hohen Wert von 3,2. Dies verdanken diese Fälle dem Absinken ihrer Reaktivität (Anfänglich 0,5). Dieser Umstand scheint also den ungünstigen Faktor in der Pathogenese der manifesten Tuberkulose zu bilden. Im Laufe der klinischen Beobachtungszeit zeigen diese Fälle eine weitere Tendenz zum Verlust der Reaktionsfähigkeit, die Schwere ihres Zustandes wird aber jetzt hauptsächlich durch konsequentes Ansteigen des Faktors S bedingt, welcher oft weit über den Wert 1,9 bis zur ∞ anwächst. Daher ist am Ende der klinischen Beobachtung das Verhältnis S/R bei diesen Fällen ein besonders hohes und übersteigt 4,6 (bis zur ∞).

Auf Grund des bisher Gesagten können wir nun das zuerst rein spekulativ ersonnene Schema der Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie (I. Mitteilung) für das Kindesalter vorläufig folgendermaßen korrigieren (vgl. Abb. 6).

Durch die Erstinfektion wird der Vorgang der Allergie ausgelöst, indem die vorhin *sehr geringe Empfindlichkeit* dem Tuberkelbacillus und seinen Produkten gegenüber *rapid und allgemein erhöht wird. Dies scheint die primäre und wichtigste Erscheinung der zur Entwicklung gelangenden Allergie zu sein.* Sekundär und der Entwicklung der Empfindlichkeit an den Fersen folgend steigt nun die Fähigkeit des Organismus, die ihm durch den Erreger zugefügte Schädigung prompt und kräftig mit Reaktionserscheinungen zu beantworten. Es scheint somit — und dies wird noch an der Hand ganz frischer Infektionen zu beweisen sein — daß die primäre Tuberkulose gegen das Ende der Inkubation und kurz danach bereits pleoästhetisch orientiert ist, insofern, als bei ihr von vornherein

der S-Faktor, wenn auch vielleicht nicht in sehr ausgesprochenem Maße, überwiegt. So orientiert gelangt nun die Allergielage eines frisch infizierten Kindes in denjenigen Teil der homodynamen Kniezone, welcher links von der idealen Linie der Homodynamie zu liegen kommt. Hier entscheidet sich nun sein Schicksal:

1. Handelt es sich um eine Gelegenheitsinfektion bei einem älteren Kinde, in guten allgemeinen Verhältnissen, dann wird jetzt das Anwachsen der Reaktivität die Oberhand gewinnen und die Allergielage wird zuerst in der Richtung zur äußeren Grenze des homodynamen Knies diagonal wandern, um schließlich auf die Mittelstraße zu gelangen und durch nun einsetzendes Absinken des Faktors S und fortschreitende Ertüchtigung des Faktors R in das Gebiet des horizontalen Schenkels unserer Figur und damit zur ausgesprochenen, stabilisierten Pleoergie hinüber zu gleiten. Damit wäre der günstige Ausgang einer Gelegenheitsinfektion zum Abschluß gebracht.

2. Schließt sich an die Erstinfektion eine Überfallsinfektion an, dann kann die Reaktionsfähigkeit des Kindes überhaupt nicht zur vollen Entfaltung gelangen. Jeder neue Kontaktiktus treibt in erster Linie den Faktor S in die Höhe, die ursprüngliche pleoästhetische Orientierung der Allergielage im homodynamen Knie, welche durch ein höheres S bei noch recht niedrigem R ausgezeichnet ist, erleichtert das sofortige Emporschnellen des Faktors S bei niedrig bleibendem Faktor R, weshalb in solchen Fällen die Allergielage nahe an die innere Grenze des pleoästhetischen Schenkels sofort, ohne im homodynamen Knie viel herumzuwandern, fast vertikal ansteigen kann. Die Folgen eines solchen Vorkommnisses sind natürlich fatal.

3. Anders sieht die Geschichte der Allergie aus in Fällen von Gelegenheitsinfektion unter sonst ungünstigen Verhältnissen oder in Fällen einschleichender Infektionen. Die Allergielage solcher Fälle kann zuerst mit einem Ball verglichen werden, welcher auf Linien, die die Grenzkurven der homodynamen Zone verbinden, hin- und hergeworfen wird. Der erste Akt der Allergiegeschichte spielt sich also auf dem Kampffelde der homodynamen Zone. Gewinnen nun die Schädigungen, die Empfindlichkeit steigenden exogenen und endogenen Einflüsse die Oberhand, dann wird der Ball der individuellen Allergielage vertikal in den pleoästhetischen Schenkel geworfen: seine Empfindlichkeit steigt bei nur wenig schwankender Reaktionsfähigkeit. Günstiger ist es natürlich, wenn dies in der Nähe der rechten äußersten Grenze der L-Figur, d. h. der Schwankungsamplitude geschieht, denn in solchen Fällen bleibt dabei die Reaktionsfähigkeit immerhin auf etwas höherem Niveau. Die Tuberkulose wird jetzt deutlich manifest durch Neigung zur Generalisierung, Auftreten exsudativer Prozesse und toxische Allgemeinerscheinungen. Unser Ball kann jetzt entweder noch höher ins pleoästhetische Gebiet getrieben werden — dann droht ihm die Gefahr

der Anergie, oder aber er fällt wieder in die homodyname Zone durch einen jähen Abfall des Faktors S zurück, zusammen mit dem Übergang der exsudativen Entzündungsphase seiner Herde in die produktive Phase und Überwindung der toxischen Erscheinungen. Jetzt hängt alles davon ab, wie lange sich unser Ball im homodynamen Knie aufhalten wird und ob das Ansteigen des Faktors R ihn schließlich zur Pleoergie treiben wird. Fällt die Allergielage — um bei unserem Vergleich zu bleiben — von hohen Regionen der Pleoästhesie mit großer Wucht in das homodyname Knie herunter, wobei sie sogar weiter in den pleoergischen Schenkel gelangen kann, so kann es vorkommen, daß sie bald wieder in die höheren Regionen der Pleoästhesie zurückgeworfen wird. Wir haben es dann mit einer kurz dauernden Remission zu tun, die durch irgendeine plötzliche Revolution im Verhältnis S/R eingeleitet ist. Günstiger ist es, wenn unserem Ball Zeit gelassen wird, sich zuerst im homodynamen Knie höhere Grade von R zu erkämpfen, er gleitet dann ruhig in den pleoergischen Schenkel hinüber und erlangt eine höhere Stabilität. Eine Ausnahme bilden die stürmisch verlaufenden, lokalisierten exsudativen Prozesse, welche, rapid das homodyname Knie passierend, in das pleoergische Gebiet gelangen können, um sich dort evtl. zu stabilisieren (Pleuritis).

Man sieht daraus, daß das Feld der homodynamen Zone als das eigentliche Schlachtfeld der Tuberkulose des Kindesalters betrachtet werden muß. Hier fällt in den meisten Fällen die *Entscheidung. Hier sind auch die Bedingungen für ein aktives therapeutisches Eingreifen gegeben.* Denn eine Tuberkulose, welche sich im pleoästhetischen Schenkel befindet, darf auf keinen Fall aktiv therapeutisch angegriffen werden. Hier muß das Prinzip „noli me tangere" strengstens bewahrt werden, solange wir weder über ein „Antitoxin" noch über ein Chemotherapeuticum bei der Tuberkulose verfügen. Soolbäder, Quarzlampen- oder Sonnenbestrahlungen, Tuberkulin- oder ergotrope Kuren und dergleichen mehr können hier nur eine weitere Steigerung des Faktors S bewirken, d. h. ungünstig wirken. In dieser Gegend ist also nur expektatives Vorgehen mit Sicherung weitgehender Ruhe, Ernährung und guter Luft am Platze, sogar Antipiretica müssen hier mit Vorsicht angewendet werden. Diese Verhältnisse ändern sich erst, nachdem das Kind das homodyname Knie erreicht hat. Hier bestehen bereits gewisse Chancen, daß ein aktiver therapeutischer Eingriff auch eine Erhöhung des Faktors R zur Folge haben wird. Man sieht daraus, wie wichtig es sein kann, die Allergiebahn eines jeden Falles zu verfolgen und auch die Amplitudengrenzen der möglichen S- und R-Schwankungen zu kennen. Was diesen letzteren Faktor betrifft, so haben wir bereits hervorgehoben, daß erst ausgedehnte Erfahrungen an viel größerem Material uns ermöglichen werden, die Grenzkurven dieser Amplitude genauer zu bestimmen. Vorläufig (vgl. Abb. 6) halten wir Fälle, bei welchen der S-Faktor 1,6 übersteigt,

unbekümmert um seinen R-Wert für rein pleoästhetisch und somit gefährdet. Die Grenze der stabilisierten Pleoergie möchten wir vorläufig mit 1,4 für den R-Wert, fixieren. Das homodyname Knie, welches also zwischen dem S-Wert 1,6 und den R-Wert 1,4 gelegen ist, betrachten wir als in drei engere Felder eingeteilt:

1. Das Feld der pleoästhetischen Orientierung, 2. das Feld der engeren Homodynamie und 3. das Feld der pleoergischen Orientierung. Das Feld der engeren Homodynamie, welches die Lage der beiden anderen Felder bestimmt, umfaßt Fälle, bei welchen das Verhältnis S/R 1,4 bis 1,0 beträgt.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode geschildert, welche gestattet, bei jedem tuberkulinallergischen Kinde die die aktuelle Allergielage dieses Kindes definierenden zwei Parameter S und R zahlenmäßig zu bestimmen und dadurch die individuelle aktuelle Allergielage in der R/S-Ebene (Ordinatensystem der Allergie) zu lokalisieren. Diese Methode entspringt der quantitativen Betrachtung der individuell verschiedenen Beziehungen, welche zwischen den verschiedenen Tuberkulinkonzentrationen und den Ausmaßen (Durchmesser) der durch die intracutane Applikation dieser verschiedener Tuberkulinkonzentrationen hervorgerufenen entzündlichen Reaktion bestehen.

2. Durch die Möglichkeit, die individuelle aktuelle Allergielage in der RS-Ebene zu lokalisieren, ist auch die Möglichkeit gegeben, die individuelle Allergiebahn zu verfolgen, indem die Bestimmung der aktuellen Allergielage mit der Zeit wiederholt wird.

3. Das Studium der individuellen aktuellen Allergielage sowie der Allergiebahn besitzt für die Tuberkulose des Kindesalters eine hohe diagnostische und prognostische Bedeutung.

4. Auf Grund der mit der neuen Methode gewonnenen klinisch-experimentellen Ergebnisse konnten bereits prinzipiell wichtige Gesichtspunkte für die Patho- und Hygiogenese der Tuberkulose des Kindesalters gewonnen werden.

Universitäts-Kinderklinik Lemberg, Polen.

Bemerkungen zu den Arbeiten von D. Toepfer und H. Fasold in dieser Zeitschrift Bd. 56 über den Jodgehalt des Blutes bei Rachitis.

Von

A. Nitschke,

städtisches Kinderkrankenhaus Berlin-Lichtenberg.

(Eingegangen am 14. September 1934.)

Es sei gestattet auf die Arbeiten von *D. Toepfer* und *H. Fasold* in dieser Zeitschrift Bd. 56, Heft 4, in einer gemeinsamen Besprechung einzugehen, da sie beide das gleiche Thema, nämlich die Nachprüfung der Arbeit von *Nitschke* und *Doering*, betreffen. In dieser Arbeit hatten wir bei Rachitis und Tetanie die Blutjodwerte untersucht und sie wesentlich erniedrigt gefunden, verglichen mit Normalwerten. Weder *Toepfer* noch *Fasold* konnten diese Angabe bestätigen. Da uns an der Klärung dieser Divergenz natürlich gelegen ist, diese aber nach unserer Meinung nur in methodischen Verschiedenheiten beruhen kann, möchte ich kurz auf einige wesentliche Punkte im Analysengang hinweisen, die geeignet erscheinen, die Verschiedenartigkeit der Resultate verständlich zu machen. Wenn ich im Endergebnis pro domo sprechen werde, so bitte ich, dies nicht im vornherein als Befangenheit anzusehen, sondern die Argumente auf ihren sachlichen Gehalt genauest prüfen zu wollen.

Die Hauptschwierigkeit der Jodmethode, die auch für einen geübten Analytiker erst nach monatelanger intensiver Einarbeitung zu überwinden ist, liegt in der Zuverlässigkeit der Veraschung. Bei Überhitzung geht das ganze Jod verloren, die Analyse ergibt nichts, bei ungenügender Veraschung mit Spuren organischer Substanz können „Jodwerte" in jeder beliebigen Höhe erzielt werden. Die erste Gefahr mußte in einem geschlossenen Veraschungssystem, in dem Verluste nicht eintreten konnten, leicht zu umgehen sein. Tatsächlich ergaben Methoden im geschlossenen System (z. B. *Widmann*, *Pfeiffer*) wesentlich höhere Jodwerte als solche bei offener Veraschung *(v. Fellenberg)*. Damit schien die *Fellenberg*sche Methode überholt. In Übereinstimmung hiermit fand *Fasold* mit der *Pfeiffer*schen Methode Jodwerte zwischen 17 und 33 γ-%, *Toepfer* dagegen mit der *Fellenberg*schen Methode Jodwerte zwischen 2,9 und 20,1 γ-% im Mittel 7 γ-%. Nun kann offenbar nur eine der beiden Methoden richtige Werte liefern, entweder sind die wahren Jodwerte hoch wie bei der *Pfeiffer*schen Methode oder sie sind niedrig wie bei der *Fellenberg*schen Methode. Im ersteren Fall ginge bei der *Fellenberg*schen Methode Jod verloren. Ob der Verlust, der mindestens das Doppelte des bestimmten Wertes beträgt, in irgendeinem Verhältnis zum absoluten Wert steht, ist nicht zu entscheiden, muß aber von vornherein als unwahrscheinlich angesehen werden. Im zweiten Fall würde mit der *Pfeiffer*schen Methode etwas bestimmt, was größtenteils kein Jod ist. Es geht aus diesen kurzen Über-

legungen hervor, *daß keinesfalls der negative Befund von Toepfer den negativen Befund von Fasold stützen oder bestärken kann.* Nur einer kann recht haben, die Befunde des anderen sind dann bedeutungslos.

Wir selbst waren, wie wohl jeder, der beginnt, sich mit Jodanalysen zu befassen, geneigt, die hohen Werte für die richtigen zu halten. Wir versuchten es deswegen zunächst mit der von *Widmann* angegebenen Methode der geschlossenen Veraschung (*Widmann*sche Methode) im Laboratorium und unter der Aufsicht von *Widmann* selbst. Wir überzeugten uns davon, daß die *Widmann*sche Methode nicht brauchbar ist. Die hohen Werte sind durch den Übergang organischen Materials im Rauch vorgetäuscht, die bei der zweiten Veraschung ungenügend entfernt wurden. Die Ergebnisse völlig wechselnd und inkonstant. — Auch bei der feuchten Veraschung der *Pfeiffer*schen Methode tritt solche Rauchentwicklung ein, deren Schäden durch besondere Vorrichtungen verhindert werden sollen. Eigene Erfahrungen mit der Methode stehen uns nicht zur Verfügung, doch ist es bekannt, wie außerordentlich schwer sich dieser Rauch völlig oxydieren läßt. (Es handelt sich ja immer nur um Spuren organischer Substanz.) *Es wäre aber offensichtlich die Gültigkeit der Pfeifferschen Methoden sehr in Frage gestellt, wenn eine andere Methode in geschlossenem System niedrige Jodwerte*, vielleicht sogar Werte in der Größenordnung *Fellenbergs erzielen würde*, da sie wohl zu hohe, nicht aber gut zu niedrige Werte ergeben kann. Eine solche Methode, in der also Jodverluste sicher vermieden werden, liegt in der Tat vor und ist durch *Baumann* und *Metzger* [1] mitgeteilt. Die Untersucher fanden nach zweimaliger Veraschung im geschlossenen System Jodwerte von 8—10 γ-%, Werte, die mit denen der *Fellenberg*schen Methode völlig übereinstimmen. Es scheint mir danach wahrscheinlich, daß mit der von *Fasold* benutzten *Pfeiffer*schen Methode etwas bestimmt wird, was nicht, oder nur zum geringeren Teil, den wahren Jodgehalt anzeigt, sondern andere, vermutlich mit dem Jod nicht in Zusammenhang stehende Substanzen.

Toepfer hat, wie erwähnt, ebenso wie wir mit der *Fellenberg*schen Methode gearbeitet. Auch sie fand keinen Unterschied zwischen den Blutjodwerten rachitischer und nichtrachitischer Kinder. Sie hat im ganzen 34 Blutjodwerte mitgeteilt, die zwischen 2,9 und 20,1 γ-% Jod liegen, 12 davon liegen unter 5 γ-% Jod. Bei 4 Kindern sind 2 Analysen an verschiedenen Tagen unter sonst gleichen Lebensbedingungen ausgeführt. Sie ergaben 12,0 und 4,7 γ-%, 9,9 und 5,6 γ-%, 6,9 und 3,0 γ-%, 7,6 und 4,8 γ-% Jod. Wir dürfen aus Analogieschlüssen annehmen, daß der Jodgehalt des Blutes unter konstanten Bedingungen nur in geringen Grenzen schwankt. Aus den prozentual riesenhaften Schwankungen der Werte der verschiedenen Kinder und den sehr großen Schwankungen am gleichen Kind, die *Toepfer* feststellte, wäre — offenbar auch nach der unausgesprochenen Meinung der Autorin — nur der

[1] *Baumann* and *Metzger:* J. of biol. Chem. **98** (1932).

Schluß zu ziehen, daß diese Jodmethode völlig unbrauchbar, ihre immerhin sehr mühevolle Ausführung sinnlos ist. Denn, daß solche Schwankungen in der Tat vorliegen können, dürfte ausgeschlossen sein. *Toepfer* steht aber mit ihren Resultaten in Widerspruch zu den Ergebnissen einer Zahl früherer Untersucher, die sich lange mit Blutjodanalysen nach *Fellenberg* befaßt haben:

V. Fellenberg selbst, *Veil* und *Sturm*, *Schittenhelm* und *Eisler*, *Grab* fanden, wie auch wir, Normalwerte zwischen 7 und 13 γ-%, im Mittel 9 bis 10 γ-% (zugesetzte kleinste Jodmengen mit einer Genauigkeit von $\pm$ 5%) keine Abweichungen unter 5 γ-%, wie sie *Toepfer* in mehr als $^1/_3$ ihrer Analysen beobachtete. Auch die Schwankungen am Einzelmenschen sind, wie aus dem Vorstehenden erhellt, niemals so bedeutend, wie *Toepfer* angibt, nach deren Analyse selbst 100% Änderungen als normal anzusehen wären. Bei *uns* ergab die wiederholte Prüfung am gleichen Menschen z. B. folgende Resultate: Kind 1: 24. 1. und 29. 2. 8 und 7,5 γ-%; Kind 2: 1. 3. und 10. 3. 7,5 und 7,5 γ-%; Kind 3: 10. 11., 1. 12. und 18. 12. 8,5, 9,5 und 8,0 γ-%; Kind 4 (Tetanie): 19. 1., 20. 1. und 30. 1. 4, 3 und 3 γ-%; Kind 5 (Rachitis): 11. 2., 8. 3. 2 und 3 γ-% (mithin Schwankungen, die nur innerhalb der methodischen Fehlergrenze liegen).

Da *unsere* Streugrenze der Normalwerte mit der der angeführten Untersucher übereinstimmt, *Toepfers* Resultate aber eine viel größere Streuung aufweisen, müssen entweder die angeführten Untersucher sämtlich einer Selbsttäuschung zum Opfer gefallen sein oder *Toepfer* hat die an sich sehr schwierige Methode nicht genügend beherrscht. In diesem Falle wären freilich die von ihr gezogenen Schlußfolgerungen hinfällig.

Zusammenfassung.

1. Die von *Fasold* benutzte *Pfeiffer*sche Jodmethode liefert wahrscheinlich wesentlich zu hohe nicht nur vom Jodgehalt abhängige Werte, da in der ebenfalls geschlossenen Analyse nach *Baumann* und *Metzger* die Jodwerte (8—10 γ-%) niedriger liegen, den *Fellenberg*schen Werten entsprechen und durch organische Reste zu hohe Werte sehr leicht vorgetäuscht werden können.

2. Die mit der *Fellenberg*schen Methode gewonnenen Jodwerte von *Toepfer* zeigen eine außerordentlich große Schwankung bei verschiedenen und beim gleichen Menschen (zwischen 2,9 und 20,1 γ-%, $^1/_3$ der Werte unter 5 γ-%). Die Ergebnisse, die jede Verwendung der Resultate unmöglich machen würden, stehen aber im Widerspruch zu den Angaben von *Fellenberg*, *Veil* und *Sturm*, *Schittenhelm* und *Eisler*, *Grab*, *Nitschke* und *Doering*, die solche Schwankungen nicht beobachteten. Die Analysenergebnisse *Toepfers* werden danach in ihrer Richtigkeit in Frage gestellt.

Die Schlußfolgerung der beiden Autoren, daß nämlich bei rachitischen und nichtrachitischen Kindern der Blutjodwert gleich sei und nicht, wie *Nitschke* und *Doering* angaben, bei Rachitis erniedrigt, wird auf Grund dieser methodischen Bedenken als nicht zwingend abgelehnt.

Städtisches Kinderkrankenhaus Berlin-Lichtenberg.

(Aus der Marburger Kinderklinik.)

Entgegnung auf die „Bemerkungen“ von Nitschke.

Von

D. Toepfer.

(Eingegangen am 20. September 1934.)

Wie aus den vorstehenden Äußerungen von *Nitschke* zu ersehen ist, ist die Frage, wie hoch die Normwerte für das Blutjod liegen, keineswegs befriedigend geklärt. Die Meinungen gehen erheblich auseinander. Werte von 7,5 bis zu 40 γ umfassen den Bereich dessen, was angegeben wird. Die Auseinandersetzung darüber, was die wirklichen Blutjodwerte sind, ist noch nicht abgeschlossen. Trotz dieser völligen Unsicherheit der Grundlagen hielt es *Nitschke* für richtig, die Blutjodbestimmung zur Aufklärung der Pathogenese der Rachitis schon jetzt zu verwenden. Er behauptet, daß bei der Rachitis eine hochgradige Senkung des Blutjods vorliege und beschuldigt, weil dies nicht bestätigt werden konnte, die Methodik der Nachprüfer.

Wenn er hierbei sagt, die negativen Befunde von *Fasold* und die unserigen stützten sich nicht, „nur einer könne recht haben“, so übersieht er geflissentlich, daß wir die mit der *Fellenberg*schen Methode erhobenen Blutjodwerte auf Grund der Kritik eines hervorragenden Chemikers, *Pfeiffers*, angezweifelt haben. Diese Kritik ist für uns maßgeblicher als die Tatsache, daß einige Mediziner mit der genannten Methode gearbeitet haben. Wir halten diese nicht für geeignet zur Ermittlung von Blutjodwerten. Der Beschäftigung mit anderen Methoden sahen wir uns enthoben, als völlig unabhängig von uns die Mitteilung von *Fasold* erfolgte. Die Alkalijodide sind so flüchtig, daß bei offener Veraschung, zumal bei so kleinen Mengen, Verluste eintreten müssen. Solche erfolgen nach *Baumann-Metzger* schon unter 100°. Wie sollen sie sich also bei lange dauernder Rotglut des Platins, die bei mindestens 727° liegt, verhindern lassen? Auch die Einschaltung einer Extraktion der Asche mit nochmaliger Verbrennung des Rückstandes ändert hieran nichts. Die Fehlerstreuung bei der *Fellenberg*-Methode wird also nach unten gehen und nicht zu vermeiden sein. Dagegen ist der andere Fehler, auf den *Nitschke* verweist, das Zurückbleiben verkohlter organischer Partikelchen in der Asche, wodurch Streuung im entgegengesetzten Sinne bewirkt wird, bei genügender Sorgfalt zu umgehen. Auf diesen Punkt haben wir wohlbedacht besonders unser Augenmerk gerichtet. Wir haben, wenn es nötig war, immer und immer wieder durchfeuchtet, getrocknet und erneut geglüht, bis völlig klare Lösung erreicht wurde. Schon geringste Beimengungen von Kohleresten machen die in kleinstem Volumen erfolgende colorimetrische Messung, die wir in jedem Falle

vornahmen, unmöglich. Wir geben also gemäß unseren früheren Ausführungen gerne zu, daß wir Jod verloren haben, nicht aber, daß wir fälschlich erhöhte Werte erhielten. Eine einzige Streuung unter 34 Zahlen geht mit 20,1 γ nach oben. Sonst liegt kein Wert über der von *Nitschke* angenommenen oberen Normgrenze von 13,5 γ vor. *Auf die Vermeidung fehlerhaft erhöhter Werte kommt es aber bei der vorliegenden Frage an.* Da wir uns in dieser Richtung auf Kosten eines etwas größeren Jodverlustes gesichert haben, so hätten wir die von *Nitschke* behauptete Senkung bei Rachitis finden müssen, wenn sie wirklich existierte. Wir bleiben also bei unserem Ergebnis, daß die von *Nitschke* behauptete Blutjodminderung bei Rachitis de facto nicht nachweisbar ist.

Was die Frage angeht, ob das analoge Ergebnis *Fasolds* das unserige stützt, so wird jeder diese Frage objektiv Beurteilende anerkennen, daß im allgemeinen eine sinngemäße Übereinstimmung, welche mit zwei Versuchsmethoden erzielt wurde, dann in der Wissenschaft als unterstützend angesehen wird, wenn die Methoden grundsätzlich verschieden sind.

Marburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen [Direktor: Prof. *Beumer*].)

Über Blutjodwerte bei rachitischen Säuglingen.

Von

H. Fasold.

(Eingegangen am 20. September 1934.)

Der Freundlichkeit des Herrn *Nitschke* verdanke ich die Kenntnis seiner Erwiderung auf meine mit obigem Titel gekennzeichnete Arbeit in dieser Zeitschrift [1].

Nitschke bezweifelt die Richtigkeit unserer, seinen eigenen Ergebnissen widersprechenden Jodbefunde, da er glaubt, daß bei der sauren Veraschung nach *Pfeiffer* Stoffe übergehen, die bei der Titration nach *Winkler* Jod in Freiheit setzen und so einen falschen, zu hohen Jodgehalt des Blutes vortäuschen. — Er übersieht dabei, daß *Pfeiffer* eine zweite trockene Veraschung vor der Titration vorschreibt, die die letzten Spuren organischer Substanz beseitigt.

Bei unseren Analysen lag also zur Bestimmung rein anorganisches Material vor, so daß die Bedenken *Nitschkes* gegen unsere Ergebnisse nicht zutreffen.

Daß die *Pfeiffer*sche Methode brauchbar ist, folgt daraus, daß wir bei Doppelbestimmungen des Blutjodes mit rund 10% Fehler arbeiten konnten. Ferner zeigt sie auch deutlich hypothyreotische Zustände an. Wir fanden bei 2 Fällen von kongenitalem Myxödem Blutjodwerte von 6 und 8 γ pro 100 ccm Blut, so daß von vorgetäuschten erhöhten Jodwerten keine Rede sein kann.

Im übrigen befindet sich *Nitschke* außer mit uns, auch mit *Mellanby* [2] in Widerspruch, wenn er einen antirachitischen Einfluß des Thyroxins behauptet. *Mellanby* hatte, ebenso wie es *Nitschke* tat, junge Hunde mit Schilddrüsenpräparaten prophylaktisch gefüttert. *Mellanby* faßt seine Versuche dahin zusammen: "no welldefined antirachitic effect was evident."

---

[1] *Fasold:* ds. Z. Bd. 56. — [2] *Hess:* Rickets, Ostemalacia and Tetania, Lea & *Febiger* (Philadelphia).

Göttingen, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilung.

(Aus dem Leningrader wissenschaftlichen Institut für Mutter und Säuglingsschutz. Direktor: Prof. *J. A. Mendelewa.*)

Ein Fall von Erkrankung eines früh geborenen Kindes im ersten Lebensmonate an multipler Arthritis durch den Bacillus suipestifer.

Von

Prof. **A. F. Tur** und Prof. **O. O. Gartoch.**

(Eingegangen am 20. Oktober 1934.)

Als Beitrag zur Klinik der kürzlich von *Creveld* und *Ruys*[1] besprochenen Suipestifererkrankungen im Säuglingsalter, insbesondere deren Rolle bei Gelenkentzündungen, möge über den folgenden Fall berichtet werden.

H., ein Kind im Alter von 1 Monate und 3 Tagen wurde am 25. 1. 32 aufgenommen. Die Mutter war 18 Tage nach der Entbindung an „Unterleibstyphus" gestorben. Sie war am 22. 12. 31 in der Entbindungsanstalt mit einer Temperatur von 37,9° aufgenommen worden und zeigte dort 18 Tage lang septische Temperaturen bis zu 40°. Bereits in den ersten Tagen nach der Entbindung begann sie über Kopfschmerzen, Trockenheit und Belegtheit der Zunge zu klagen; der Bauch blähte sich auf und wurde druckschmerzhaft. Die Stühle wurden immer häufiger, bis auf 10 täglich; es erschienen stechende Schmerzen an der Seite, und es wurden katarrhalische Erscheinungen in den Lungen nachgewiesen. Die Milz war im Laufe der ganzen Krankheit nicht palpabel. Tod unter den Erscheinungen der Herzschwäche. Serologische und bakteriologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen.

Das etwa 3 Wochen zu früh geborene Kind wog 2500 g. Die Besichtigung der früheren Wohnstätte des Kindes ergab folgendes: es war ein kleines, außen und innen ziemlich schmutziges Haus. Im Hofe gingen Ziegen umher. Schweine waren nicht zu sehen und sollen überhaupt nicht vorhanden gewesen sein.

Aus dem *Aufnahmestatus.* Gewicht 2000 g. Länge 45,5 cm. Das Kind ist äußerst schmutzig, dystrophisch. Allgemeine Hypertonie. Flossenartige Stellung beider Hände; außerdem ist die ganze obere rechte Extremität fest an den Körper geschmiegt. Innere Organe normal. Flüssige, schleimige, grüngefärbte Stühle. Das Kind schreit schmerzhaft. Zu aktiven Bewegungen mit der rechten Hand ist das Kind kaum befähigt; passive Bewegungen stark beschränkt.

Am nächsten Tage. Gewichtsabnahme 70 g, dyspeptische Stühle, 6mal täglich, Temperatur 38,6°. Im Unterlappen der rechten Lunge Zeichen einer Bronchopneumonie. Nach subcutaner Injektion von 60 ccm *Ringer*scher Lösung ausgedehnter Bluterguß in der Bauchhaut. Das Röntgenbild der Hand zeigt eine Osteochondritis luetica. Weiterhin fortschreitende Gewichtsabnahme, so daß am 31. 1., d. h. am 7. Tage nach der Aufnahme das Gewicht 1840 g beträgt. Anhaltende dyspeptische Stühle. Temperatur 37,2—38,8°. Die Lungenerscheinungen nehmen immer zu. Nach Verordnung von Pankreatin werden die Stühle seltener

[1] *Creveld* u. *Ruys:* Z. Kinderheilk. **54.**

(1—2 täglich); das Gewicht beginnt zu steigen und erreicht in 5 Tagen das Aufnahmegewicht. Doppelseitige Bronchopneumonie.

Nach weiteren 6 Tagen (2. 2. 32) schwillt das rechte Kniegelenk an. Das Bein ist gebeugt, die Bewegung schmerzhaft. Am nächsten Tage tritt eine rundliche Schwellung am rechten Schultergelenk hinzu. Eine Punktion (18. 2. 32) liefert 2 ccm eitrig-seröser Flüssigkeit. Ein Einschnitt ergibt dieselbe eigenartige Flüssigkeit. 2 Tage später schwillt das linke Fußgelenk an. Punktion des rechten Kniegelenkes ergibt denselben Eiter wie im Schultergelenk.

Blutbefund (20. 11. 32): Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3 160 000, Leukocyten 26 000, Lymphocyten 69%. Neutrophile (insgesamt) 22,5%, Segmentkernige 5,5%, Stabkernige 14%. Jugendformen 3%, Eosinophile 2,5%, Monocyten 4%, Plasmazellen 2%. Harn normal.

Am 29. 2. 32, 28 Tage nach der Einlieferung und 16 Tage nach dem Nachweis der ersten Symptome der Gelenkentzündung verschwindet die Schwellung am Kniegelenk. Das Fußgelenk, sowie das Schultergelenk sind noch immer angeschwollen. Aus der Wunde im Gebiet des Schultergelenkes scheidet sich etwas Eiter ab. Subfebrile Temperatur. Guter Appetit. Stühle genügend. Gewichtszunahme im Laufe der 12 Tage 120,0 g. Nach Verlauf von einigen Tagen (am 26. 2.) wird nochmals eine Schwellung am Kniegelenk nachgewiesen. Dagegen verschwindet die Schwellung des Fußgelenkes. Das Schultergelenk ist recht beträchtlich vergrößert. Das Röntgenbild ergibt eine beträchtliche Zerstörung des rechten Caput humeri. Am Knie- und am Fußgelenk sind keine bestimmten Störungen nachzuweisen.

Nach 12 Tagen (8. 3.) Gewichtszunahme 120 g (2,270 g), 2—5 flüssige oder halbflüssige Stühle. Temperatur 37,0—37,8°, leichter Schnupfen. Schultergelenk sowie Kniegelenk noch immer angeschwollen. Der Einschnitt an der Schulter verheilt.

Das Kind wird nun mit Autovaccine behandelt (Titer 500 Mill. pro 1 ccm), die intramuskulär (zu Beginn 0,1 später 0,2 und 0,25 im ganzen 9mal) eingeführt wird. Der Zustand bessert sich merklich; zur Zeit der 5. Injektion (14. 3.) sind die Gelenke völlig abgeschwollen. Die Bewegungen des Fußes sind ungestört; mit der rechten Hand vermag das Kind sogar gewisse aktive Bewegungen zu machen; passiv kann die Hand bis zur Schulter geführt werden.

Leider erfolgte Infektion durch die an Angina erkrankte Amme. Tod am 27. 3. unter Erscheinungen einer doppelseitigen Bronchopneumonie.

Die *Sektion* bestätigte die Diagnose einer doppelseitigen Pneumonie; an den übrigen Organen wurden keine beträchtlichen Abweichungen nachgewiesen. Die früher kranken Gelenke ohne Befund.

Aus dem Schulterpunktat und ebenso aus den Stühlen wurde ein gramnegativer Bacillus aus der Gruppe der Paratyphusbacillen gezüchtet, der durch das Serum des Kindes noch in der Verdünnung 1:6400 agglutiniert wurde. In der gleichen Verdünnung wurden auch Aufschwemmungen von Bacillus suipestifer anderer Herkunft agglutiniert, während Bacillus Breslaviensis nur 1:10, Paratyphus B Schottmüller 1:200, Paratyphus A_1, N_2 und Gärtner gar nicht agglutiniert wurden.

Die Vermutung, daß die Erkrankung durch eine zum Paratyphus gehörige Mikrobe verursacht sei, wurde also völlig durch die Ergebnisse der *Widal*schen Reaktion bestätigt. Es ergab sich die ätiologische Rolle einer zur Suipestifergruppe gehörigen Mikrobe.

Die aus dem Kranken gezüchteten Kulturen unterschieden sich nicht von denen des typischen Bacillus suipestifer. Es war nur noch erforderlich, die Identität mit Hilfe der modernen Differentialdiagnostik der Paratyphusgruppe sicherzustellen. Tabelle 1 bringt die Daten über das Verhalten gegenüber verschiedenen Kohlehydraten und über die Fähigkeit, Eiweiß unter Bildung von Schwefelwasserstoff zu zersetzen.

Tabelle 1.

Nr.	Kulturen	Plumbum aceticum	Arabinose	Dulcit	Inosit	Glycerin	Rhamnose	Xylose
1	Para B Schottmüller . . .	+	+	+	±	+	+	+
2	„ B Breslau	+	+	+	±	+	+	+
3	Suipestifer americ.	—	—	∓	—	—	—	+
4	„ Kunzendorf . .	+	—	∓	—	—	—	+
5	„ Gläser-Voldag .	—	+	+	—	—	—	+
6	„ orientalis . . .	+	+	+	—	—	—	+
7	„ Berlin	+	+	+	—	+	+	+
8	Aus Faeces	+	—	—	—	—	—	+
9	Aus Eiter	+	—	—	—	—	—	+

Die angeführten Daten bestätigen die Vermutung, daß die von uns gezüchteten Kulturen mit den Mikroben der Suipestifergruppe zu identifizieren sind, insbesondere mit dem *Kunzendorf*schen Typus — demjenigen Vertreter dieser Gruppe, der bei uns in Europa am häufigsten vorkommt.

Die starke Pathogenität ergab sich aus dem Mäuseversuch. Zehn weiße Mäuse wurden nach 10stündigem Hungern mit kleinen Stückchen Brot gefüttert, die mit einer eintägigen Bouillonkultur angefeuchtet waren. Am 3. Tage nach der Fütterung sahen die Tiere matt aus und hatten schlechten Appetit. Vier Mäuse verendeten am 6., die übrigen am 7. Tage nach der Fütterung. Die bakteriologische Untersuchung ergab in allen Fällen eine Reinkultur des Bacillus suipestifer.

Das Serum von zwei mit den Kulturen unseres Falles vorbehandelten Kaninchen agglutinierte sowohl die Bacillen des Falles als auch alle Vertreter der Gruppe des Bacillus suipestifer bis zum Titer 1/12800; die Schottmüller- und die Breslauerstämme wurden nur schwach agglutiniert und die von Gärtner und von N_2 überhaupt nicht. Die Sera von den Schottmüller- und von den Breslauerstämmen agglutinierten die aus dem Kranken herausgezüchteten Kulturen in schwächerer Verdünnung; das *Gärtner*sche Serum agglutinierte sie überhaupt nicht.

Als Infektionsquelle ist wohl die Mutter des Kindes anzusprechen, die nach der Entbindung an irgendeinem septisch-typhösen Leiden, von Enteritis begleitet, erkrankte. Vermutlich lag auch bei ihr eine Erkrankung durch Bacillus suipestifer vor, denn die klinische Diagnose „Unterleibstyphus“ wurde ja bakteriologisch und serologisch nicht nachgeprüft und auch die mangelnde Milzschwellung spricht gegen Typhus. Vielleicht war die Frau Bacillenträgerin, und die Erschütterung ihres Organismus, die durch die Entbindung verursacht war, gab den Anstoß zur Erkrankung. Die Frage der Möglichkeit einer Infektion auf plazentarem Wege ist ebenso wie die des Überganges des Bacillus suipestifer in die Milch noch nicht geklärt.

Leningrad 22. Prosp. K. Liebknecht 104 W. 5.

Autorenverzeichnis.

Baumann, Th. und *H. Forschner-Böke.* Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Apfel- und Bananendiät. S. 514.

Becker, Toni, S. Bornstein und *H. Finkelstein.* Kinderekzem und äußere Hautreize. S. 253.

Beumer, H. und *H. Peters.* Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen. S. 61.

Biedermann, H. und *W. Hertz.* Zur Glucogenspeicherkrankheit. Klinische Beobachtungen. S. 170.

Blotevogel, Hedwig und *Wilhelm.* Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken. S. 143.

Bornstein, S. siehe Becker, Toni, S. Bornstein und H. Finkelstein. S. 253.

Brock, Joachim und *August Wilhelm Brockmann.* Zur Kenntnis der Körperproportionen während des Wachstums. S. 227.

— — und *Anneliese Malcus.* Über die Capillarresistenz im Kindesalter. (Systematische Untersuchungen des Rumpel-Leede sowie der Saugglockenwirkung auf Brust und Arm.) S. 237.

Brockmann, August Wilhelm siehe Brock, Joachim, und August Wilhelm Brockmann. S. 227.

v. Chwalibogowski, A. siehe v. Gröer, Fr. und A. v. Chwalibogowski. S. 390 u. S. 631.

— — siehe v. Gröer, Fr., A. v. Chwalibogowski und Hugo Steinhaus. S. 669.

David, H. und *D. Halberstam.* Über eine Hausepidemie typhöser Erkrankungen durch das Bacterium enteritidis Breslau. S. 620.

Eckstein, A. und *R. Stock.* Beobachtungen über Veränderungen der Körpertemperatur bei Säuglingen und Kleinkindern während der Freiluftbehandlung. S. 410.

von Eickstedt, Ernst. Über den Einfluß der Pubertät auf die Rezidivhäufigkeit der Polyarthritis acuta. S. 64.

Fasold, H. Über die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge. S. 408.

— — Über Blutjodwerte bei rachitischen Säuglingen. S. 695.

Finkelstein, H. siehe Becker, Toni, S. Bornstein und H. Finkelstein. S. 253.

Friedjung, Josef K. Das Angstproblem im Kindesalter. S. 578.

Forschner-Böke, H. siehe Baumann, Th., und H. Forschner-Böke. S. 514.

Gartoch, O. O. siehe Tur, A. F., und O. O. Gartoch. S. 696.

Gerlach, Lydia. Über die Inkubationszeit des Icterus infectiosus. S. 282.

v. Gröer, Fr. Tuberkulosestudien. I. Tuberkulose im Ordinatensystem der Allergie. S. 379.

— — und *A. v. Chwalibogowski.* Tuberkulosestudien. II. Über die Abhängigkeit der Ausdehnung intracutaner Tuberkulinreaktionen von der Tuberkulinkonzentration und die dynamische Differenzierung der Tuberkulinallergie im Kindesalter: Die homodyname und heterodyname Allergielage. S. 390.

— — Tuberkulosestudien. III. Die klinische Bedeutung der verschiedenen Kategorien der Tuberkulinallergie im Kindesalter. S. 631.

— — und *Hugo Steinhaus.* Tuberkulosestudien. IV. Ein Versuch der messenden Bestimmung der aktuellen Allergielage sowie der Allergiebahn durch Ermittlung der Werte für die Reaktionsfähigkeit (R) und die Empfindlichkeit (S) in tuberkulinallergischem Organismus des Kindes. S. 669.

György, P. Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie. S. 1.

Halberstam, D. siehe David, H., und D. Halberstam. S. 620.

Hamperl, H. Die anatomischen Grundlagen und die Entstehung der sog. Querschatten in den Metaphysen wachsender Knochen. S. 324.

Haßmann, Kurt und *Karl Herzmann.* Über die ätiologische Bedeutung der Paracolibacillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter. S. 486.
— — und *Irmgard Scharfetter.* Über die Wirkung von Koli- und Parakolikulturfiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm. S. 609.
Herbst, Charlotte. Mikroskopische Untersuchungen der intramuralen Magennerven beim Pylorospasmus. S. 122.
Herder, Rudolf. Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blute bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum. S. 294.
Hertz, W. siehe Biedermann, H., und W. Hertz. S. 170.
— — Analyse der Wuchsformen bei bisher beschriebenen Fällen von Glucogenese. S. 177.
Herzmann, Karl. Pemphigus neonatorum simplex congenitus. S. 483.
— — siehe Haßmann, Kurt und Karl Herzmann. S. 486.
Heschl, Eva. Über einen Fall von Arhinencephalie mit Störung der Wärmeregelung. S. 140.
Heymann, Walter und *Elisabeth Maier.* Zur Frage der Hungerketonurie bei Säuglingen. (Bemerkungen zur gleichlautenden Arbeit von Beumer und Peters in dieser Zeitschrift.) S. 280.
Hiroshima, Hideo siehe Kasahara, Michio und Hideo Hiroshima. S. 457.
Hiti, Max. Zur Methodik der Blutkörperchensenkungsreaktion. S. 449.
Howe, Irmgard. Über Atropin, Respiratio insensibilis und Atropinfieber beim Säugling. S. 287.
Inaba, Itsuyoshi und *Hisayasu Saito.* Zur diagnostischen Auswertung der Hyperlymphocytose beim Keuchhusten. S. 345.
Jochims, Johannes. Untersuchungen des mechanischen Verhaltens der Hautgewebe (Cutis + Subcutis) mit einer neuen Methode. S. 81.
Kasahara, Michio. Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. III. Die Klinik des Bleimeningismus im Säuglingsalter. S. 186.
Kasahara, Michio und *Schun-Ichi Mii.* Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. IV. Die cutane Hautreaktion mit Schwefelnatrium bei infantiler Bleivergiftung. S. 194.
— — und *Hideo Hiroshima.* Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. V. Mitteilung. Weitere Beiträge zu den röntgenologischen Knochenveränderungen bei infantiler Bleivergiftung. S. 457.
v. Kiss, Paul. Ein geheilter Fall von an Diphtherie anschließendem Herzblock. S. 136.
v. Kiss, Paul und *Margarete Kulcsár.* Die Veränderung des Gesamtkohlehydratgehaltes des Herzmuskels auf Wirkung des Diphtherietoxins. S. 465.
Klaften, E. und *R. Wagner.* Die galvanische Nervenerregbarkeit in der Neugeborenenperiode. S. 201.
Knott, Anneliese. Angeborener vollständiger Mangel der rechten Lunge. S. 338.
Kornmann, Verena. Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen myeloischen Leukämie. S. 440.
Kulcsár, Margarete siehe Kiss, Paul v. und Margarete Kulcsár. S. 465.
Lehndorff, Heinrich. Die Erythroblastosen im Kindesalter. S. 422.
Maier, Elisabeth siehe Heymann, Walter und Elisabeth Maier. S. 280.
Malcus, Anneliese siehe Brock, Joachim, und Anneliese Malcus. S. 237.
Malyoth, Günther. Körpernahe Zucker in der Säuglingsernährung. S. 590.
Mayerhofer, E. Die prodromale Masernangina. Weitere Mitteilungen über ihre Klinik und Pathogenese. S. 42.
Mühlbock, O. Der Cholesteringehalt der Frauenmilch. S. 303.
Nitschke, A. Bemerkungen zu den Arbeiten von D. Toepfer und H. Fasold in dieser Zeitschrift Bd. 56 über den Jodgehalt des Blutes bei Rachitis. S. 690.
Papp, G. siehe Steinert, J., und G. Papp. S. 208.
Petényi, Géza. Xeroderma pigmentosum und Rachitis. S. 197.
Peters, Charlotte. Hypophysentumor und thyreotropes Hormon. S. 14.

Peters, H. siehe Beumer, H. und H. Peters. S. 61.
Petrunkina, Anna. Über die Bilanzen von Stickstoff, Kalk, Magnesium, Phosphor und Eisen bei Kindern von 7—8 Jahren. S. 219.
Reifarth, Käthe. Statistisch-demographische Untersuchungen zur Frühsterblichkeit und Totgeburtlichkeit (zur „perinatalen Sterblichkeit") S. 470.
Richter, Martha. Tetrophantherapie bei der spinalen Kinderlähmung. S. 319.
Rietschel. Zur Klärung der Entstehung des alimentären Fiebers. S. 212.
Rohland, R. Zur Frage der antianämischen Wirksamkeit von 1- und 2-wertigem Kupfer. S. 546.
Saito, Hisayasu siehe Inaba, Itsuyoshi, und Hisayasu Saito. S. 345.
Sauer, Ernst. Orthodiagraphische Herzvolumenbestimmungen im Kindesalter. S. 416.
Schaal, Grete. Die Beeinflussung der Vigantolwirkung durch Schilddrüsenpräparate. S. 55.
Scharfetter, Irmgard siehe Haßmann, Kurt, und Irmgard Scharfetter. S. 609.
Schlesinger, Eugen. Die Entwicklung der Körperkraft bei der heranwachsenden Jugend. Ihre Vitalkapazität und Druckkraft. S. 550.
Schmerel, Fritz. Ein Fall von Agranulocytose im Säuglingsalter. S. 480.
Schumacher, Hans M. Über die Beziehung des Guanidins zur Tetanie. S. 307.
— — Die chemische Zusammensetzung der Milch eines anthropoiden Affen (Orang-Utan). S. 415.
— — Die Bedeutung der Tryptophanreaktion für die Diagnose der Meningitis tuberculosa. S. 626.
Schun-Ichi Mii siehe Kasahara, Michio, und Schun-Ichi Mii. S. 194.
Schuricht, F. Normalwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der ersten Lebenszeit. S. 272.
Siwe, Sture A. Zur Kenntnis des periodischen Erbrechens im Kindesalter. S. 98.
Steinert, J. und *G. Papp.* Über Frauenmilch und Menstruation. S. 208.
Steinhaus, Hugo siehe Gröer, Fr. v., A. v. Chwalibogowski und Hugo Steinhaus. S. 669.
Steuermann, I. Gleichzeitiger Verlauf der epidemischen Meningitis mit Masern. S. 284.
Stock, R. siehe Eckstein, A., und R. Stock. S. 410.
Toepfer, D. Jodgehalt des Blutes bei Rachitis. S. 405.
— — Entgegnung auf die „Bemerkungen" von Nitschke. S. 693.
Toverud, Kirsten Utheim. Untersuchungen über das Knochensystem bei Neugeborenen. S. 66.
Tur, A. F. und *O. O. Gartoch.* Ein Fall von Erkrankung eines früh geborenen Kindes im ersten Lebensmonate an multipler Arthritis durch den Bacillus suipestifer. S. 696.
Viethen, A. Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des wachsenden Organismus. S. 400.
Wagner, R. siehe Klaften, E., und R. Wagner. S. 201.
Wieland, E. Weitere Mitteilungen über Hemmung spezifischer Rachitisheilung durch exogene und endogene Faktoren. S. 19.
Zoelch, Philipp. Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. (Mit besonderer Berücksichtigung der intralumbalen und Rekonvaleszenten-Serum-Therapie.) S. 358.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.